

**Prüfung der Verträglichkeit
einiger antimykotischer Substanzen
am gesunden Rindereuter**

Engelbert Muggli

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse
Arbeit angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. K. Walser

Prüfung der Verträglichkeit einiger antimykotischer
Substanzen am gesunden Rindereuter.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Engelbert M u g g l i

aus
Bad Aibling

München 1977

Gedruckt mit Genehmigung des
Fachbereichs Tiermedizin der Universität München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus

Referent: Prof. Dr. K. Walser

Korreferent: Prof. Dr. B. Gedek

Tag der Promotion: 25. 2. 1977



Meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
2. Literatur	2
2.1. Ätiologie und Pathogenese	4
2.2. Klinik	8
2.3. Pathologie	10
2.4. Therapie	13
2.4.1. in vitro-Wirksamkeitsprüfung	14
2.4.2. in vivo-Therapie	17
3. Material und Methodik	28
3.1. Versuchstiere	28
3.2. Untersuchungstechnik	29
3.2.1. grobsinnliche Beurteilung der Milch	30
3.2.2. Schalm-Mastitis-Test	30
3.2.3. mikroskopische Zellzählung	31
4 Ergebnisse der Untersuchungen	35
4.1. Salbengrundlage 5W	35
4.1.1. Salbengrundlage 5W mit 0,1 % Triamcinolonacetonidzusatz	36
4.2. Nystatin	37
4.3. Amphotericin B	60

	Seite
4.4. Pimaricin	67
4.5. Clotrimazol	80
4.6. Nitrofurantoin (ASD 1195)	94
5. Diskussion	110
6. Zusammenfassung	119
Summary	120
7. Literaturverzeichnis	121
Anhang	131

1. Einleitung

Seit die Hefemastitiden häufiger aufgetreten und in der Literatur beschrieben worden sind, haben viele Untersucher versucht, mit den verschiedensten antibiotischen und antimykotischen Wirkstoffen die Krankheit therapeutisch zu beeinflussen. Befriedigende Erfolge bei einer größeren Anzahl von Tieren konnten aber bislang nicht erzielt werden. Da in der Veterinärmedizin auf dem Gebiet der mykotisch verursachten Mastitis keine spezifisch wirkenden praxisgerechten Medikamente bekannt sind, wird vielfach auf humanmedizinische Präparate zurückgegriffen. Während aber alle in der Mastitistherapie verwendeten Antibiotika auf ihre Verträglichkeit im gesunden Rindereuter untersucht wurden, fehlen entsprechende Arbeiten für antimykotisch wirksame Substanzen weitgehend. Aufgabe dieser Arbeit ist daher, einige antimykotisch wirksame Präparate auf ihre Reizwirkung am gesunden Rindereuter zu untersuchen und die örtlich noch verträgliche Dosierung zu ermitteln, um einen fundierten Therapievorschlag geben zu können.

2. Literatur

In zahlreichen Arbeiten wurden normale Milch sowie gesunde und kranke Euter auf ihre Pilzflora untersucht. Dabei ergab sich, daß die überwiegende Anzahl der nachgewiesenen Hefen apathogen und als ubiquitär auftretende Keime zu betrachten sind.

Um die Diagnose "Hefemastitis" überhaupt stellen zu können, müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein.

REFAI (1963) fordert:

1. eine mykologische Diagnose
2. Vorbericht
3. klinischer Bericht
4. bakteriologische Untersuchung

Nur dann sollte eine Euterentzündung als Hefemastitis diagnostiziert werden, wenn andere Ursachen, insbesondere bakterielle Infektionen, sicher ausgeschlossen werden können und Hefen zahlreich und in Reinkultur bei mehrmaligen Probenentnahmen sicher festgestellt sind.

Besonderen Wert auf die Art der Milchprobenentnahme legt WEIGT (1973) bei der Diagnosestellung "Hefemastitis". Im chronisch latenten Stadium der Hefemastitis erbringt das in der Milchbakteriologie übliche Anfangsgemelk nur in der Hälfte der Fälle einen positiven Hefenachweis. Das Endgemelk erfaßt schon über 70 % und beim Residualgemelk sind sogar über 95 % der Milchproben hefemastitiskranker Kühe positiv. Aus dem Residualgemelk können nicht nur häufiger, sondern auch zahlenmäßig mehr Hefen gezüchtet werden als aus dem Anfangsgemelk.

2.1. Ätiologie und Pathogenese

Bis 1970 lag die Zahl der als Mastitis-Erreger genannten Pilzarten nach WEIGT (1973) bei 70 verschiedenen Arten. Die am häufigsten in der Literatur erwähnten Hefen sind:

Candida tropicalis, *C. krusei*, *C. parapsilosis*,
C. albicans, *C. pseudotropicalis*, *C. rugosa*,
Cryptococcus neoformans, *Torulopsis glabrata*
Saccaromyces fragilis, *Trichosporon cutaneum*,
Pichia farinosa und *Rhodotorula mucilaginosa*.

Da die Hefen ubiquitär verbreitete Keime sind, können sie leicht durch unsaubere Arbeitsweise beim Einführen von Medikamenten in die Zitze in den Strichkanal verbracht werden. Kleine Läsionen, die beim instrumentellen Behandeln des Euters auftreten, dienen den Hefen als Infektionspforte.

Die meisten Untersucher sehen Antibiotikabehandlungen als Prädisposition für das Entstehen von Hefemastitiden an. Aus den Untersuchungen von MEHNERT u.a. (1964); PRASAD (1966) geht hervor, daß vornehmlich ubiquitär vorhandene Hefestämme, die aber nur nach bakterieller Schleim-

hautschädigung oder nach der Reizung durch eine Antibiotika-
behandlung ins Euter gelangen, eine Mastitis hervorrufen.
besonders häufig werden Hefemastitiden nach Galtsanierungen
beschrieben (GALLI (1954), HAUKE (1967), ANDERSEN (1949)).
Sind schon die Medikamente selbst mit Hefen kontaminiert, so
gelangen sie beim Behandeln direkt ins Euter. LERNAU (1947)
sowie WEIGT (1970) fanden in verschiedenen Fällen von Hefe-
mastitiden, die nach einer Penicillinbehandlung des Euters
aufgetreten waren, dieselben Keime in der Flasche, aus der
das Penicillin entnommen wurde.

REDAELLI (1957) infizierte mit und ohne Antibiotika
vorbehandelte Tiere mit *Cryptococcus neoformans*. Bei den
vorbehandelten Tieren fiel die Mastitis bedeutend heftiger
aus als bei den Kontrolltieren.

CECCARELLI (1961) vertrat die Ansicht, eine intramam-
märe Terramycinbehandlung läßt die in den latent infizier-
ten Eutern vorhandene Hefe entweder virulent werden oder
das Eutergewebe verliert seine natürliche Resistenz.

Nach WEIGT (1970) bewirken Antibiotika eine Hemmung
der Leukozytenemigration und damit auch eine Unterdrückung

der Phagozytose. Antibiotika ändern nicht nur das mikrobiologische Gleichgewicht des Euters zugunsten der Hefen, sondern dienen ihnen darüber hinaus noch als Stickstoffquelle (GEDEK (1968), WEIGT (1970)). STUART (1951) und KAUKER (1958) fanden, daß Antibiotika Mangelzustände der Vitamine A und B bewirken, welche die ekto- und endodermalen Gewebe schützen. Durch dieses Defizit an Vitaminen soll es zu herabgesetzter Widerstandskraft der Schleimhäute kommen, wodurch das Eindringen der Hefepilze erleichtert wird.

Andere Untersucher vertreten die Meinung, die Hefen kämen über den Nahrungsweg ins Euter. So konnte FUNKE (1960) die gleichen Hefen, die er in der Milch fand, auch aus Heu und Wasser isolieren.

MILLERMANN (1968) führt einen Betrieb an, in dem mit Biertreber gefüttert wurde und bei dem häufig Hefen in der Milch nachgewiesen wurden. Akute Hefemastitiden traten auch auf, als Kühe eines Bestandes, in dem Biertreber gefüttert wurden, einer Penicillinbehandlung unterzogen wurden (HULSE (1952)).

Nach dem Auftreten von Hefemastitiden untersuchte POUNDEN (1952) Futter, Mist, Fäsesinhalt, Boden, Streu und Bedienungspersonal, konnte aber die Erreger in keinem Fall isolieren.

2.2. Klinik

Das klinische Bild der Hefemastitis beschrieb GERIGK (1956): Häufig erkranken bei dieser Form der Mastitis nur einzelne Viertel, bisweilen alle vier. Neben einer mehr oder minder starken Schwellung der ergriffenen Viertel sind in den meisten Fällen erhöhte Wärme und Schmerzhaftigkeit feststellbar. Die Milch ist dünnflüssig, wässrig, oft graugelb und mit Körnchen oder Flocken durchsetzt.

ANGELACEV (1967) beschreibt das Milchsekret als gelblich, eingedickt, wie geronnen. Die tägliche Milchmenge sinkt stark ab; z. T. ist kaum noch Sekret zu ermelken. Das stark vermehrte Sediment enthält neben zahlreichen Leukozyten Epithelzellen und die spez. Erreger. Während bisweilen nur lokale Symptome am Euter auftreten, sieht man andererseits aber auch Störungen des Allgemeinbefindens, verbunden mit Temperaturerhöhung zwischen 39,9 und 41,1°C, erhöhte Pulsfrequenz, Inappetenz und allgemeine Abgeschlagenheit. In den meisten Fällen sind die akuten Entzündungserscheinungen nach einer Woche abgeklungen. Bei einigen Tieren bleibt jedoch eine dauernde Verminderung der Milchmenge, insbesondere bei zuvor hoher Leistung, zurück.

wie diese Symptomatik zeigt, ist die klinische Unterscheidung der Hefemastitis von der akuten bakteriell bedingten Mastitis sehr schwierig, was dazu führt, daß diese Eutererkrankungen häufig mit Antibiotika vergeblich vorbehandelt werden (BARBESIER (1958), LOFTSGARD (1960), SIMON J. et al. (1953), TAKAKUWA (1966), IMMER (1965), HEIDRICH und RENK (1963)).

2.3. Pathologie

TROLLDENIER (1970) unternahm Infektions- und Behandlungsversuche und ließ die Euter von fünf Kühen einer pathologisch-anatomischen Untersuchung unterziehen. Alle Viertel wiesen die Veränderungen einer chronischen interstitiellen Mastitis auf. Neben einer lockeren plasma- und histiozytären Infiltration des intralobulären Interstitiums, die mit einer Reduzierung und Verkleinerung der Drüsenalveolen einherging, waren die interlobulären Septen durch Zubildung eines zellarmen kollagenen Bindegewebes erheblich verbreitert. Nur ein Teil der Alveolen war in die chronisch entzündlichen Prozesse nicht einbezogen. Da die serös- bzw. eitrig-katharralischen Entzündungsvorgänge weitgehend abgeklungen waren, machen diese Befunde die Leistungsminderung des Euters auf Grund der Fibrosierung und Atrophie des Drüsengewebes verständlich.

CORSICO (1957) infizierte galactogen zwei Kühe und zehn Ziegen mit *Debaryomyces neoformans*. Bei allen Tieren entstand eine akute Mastitis. Die Kühe wurden am 20. und 50. Tag p.i. geschlachtet, die Ziegen zwischen dem 10. und dem 180. Tag. Es lagen die Veränderungen einer akuten bis subakuten sowie chronischen Mastitis vor: Vergrößerung des Lumens der Acini, Epithelnekrose, homogenamorphes Sekret,

polymorphkernige, neutrophile Zellen und Phagozyten, entzündliche Reaktionen im benachbarten Gewebe, in älteren Fällen bindegewebige Wucherungen, granulomatöse Reaktionen im Drüsengewebe und in den supramammären Lymphknoten.

IMMER (1965) konnte nach zwei Infektionsversuchen mit nachfolgender Schlachtung keine typischen pathologisch-anatomischen sowie histologischen Veränderungen feststellen.

INNES et al. (1952), SIMON et al. (1955) sowie GALLI (1954) beschrieben das Bild einer Cryptococcus neoformans-Mastitis. Die befallenen Viertel waren erheblich vergrößert und sehr derb. Das Drüsengewebe der betroffenen Viertel war total oder herdförmig verändert. Die Herdbildungen zeigten sich als größere, nicht scharf abgesetzte Bezirke oder als kleinere, multiple, granulomatöse Gebilde. In den veränderten Gewebsteilen traten auf der Schnittfläche die vergrößerten Läppchen als grobkörnige, derbfleischige Gebilde deutlich hervor. Aus dem angeschnittenen Gewebe quoll an zahlreichen Stellen ein schleimiges, zähes, grauweißes Sekret hervor. Bei älteren Prozessen, in denen das Drüsengewebe zurückgebildet war und eine graue Farbe hatte, war der Inhalt der Milchgänge käsig verändert und nur durch Druck zu entleeren. In den zugehörigen supramammären

Lymphknoten, die erheblich vergrößert waren, fanden sich auf der wässrig-schleimigen Schnittfläche konfluierende, grauweiße Bezirke und verstreut liegende Hämorrhagien, die der ganzen Schnittfläche ein gesprenkeltes Aussehen gaben.

2.4. Therapie

Da eine akute Hefemastitis in ihren klinischen Symptomen von einer bakteriell bedingten Mastitis nicht zu unterscheiden ist, wird ein Therapieversuch meist mit herkömmlichen Antibiotika unternommen. So berichten viele Verfasser über die wirkungslose Applikation von Antibiotika und Sulfonamiden (BARBESIER (1958), LOFTSGARD (1960), SIMON et al. (1953)).

2.4.1. In vitro Wirksamkeitsprüfung

Um eine Hefemastitis wirkungsvoll behandeln zu können, muß ein Antimykotikum herangezogen werden, das auch im in vitro-Test gute Wirkung gegen den bekannten Keim gezeigt hat. Mit Hilfe eines Diffusions- und Reihenverdünnungstests prüfte WELLHAUSEN (1969) die Wirkung von 13 Antimykotika auf Hefen, die aus erkrankten Eutervierteln gewonnen wurden. Dabei erwiesen sich Merthiolat (Hg) und das Thiadiazinderivat "Defungit" als besonders hefewirksam. Amphotericin B und Nystatin sind nur in sehr hohen Dosen fungizid. Pimaricin und Polymyxin B haben nur eine fungistatische Wirkung. Die antimykotischen Wirkstoffe in den Präparaten "Bacticin^R" und "Prevethenat comp.^R" sind in ihren Konzentrationen zu gering, um auf Hefen hemmend wirken zu können. "Nipagin" (Paraben) und "Actidion" (Cycloheximide) haben keine effektive Hemmwirkung auf Mastitishefen.

GEDEK (1970) testete verschiedene Antimykotika auf Fungistase und Fungicidie. Hierbei erwies sich Pimaricin schon in geringer Konzentration als fungistatisch wirksam, hatte aber keine keimabtötende Wirkung. Nystatin wirkte in höheren Konzentrationen fungizid. Das Kombinationspräparat "Bacticin^R" erwies sich bei verschiedenen Hefestämmen als fungistatisch wirksam. "Prevethenat comp.^R" hemmte allgemein die Hefen geringer als "Bacticin^R".

"Merthiolat" wirkte ohne Ausnahme in allen geprüften Konzentrationen fungistatisch, kann aber wegen seines hohen Quecksilberanteils (49 %) nicht ohne Vorbehalt zur Therapie der Mastitis des Rindes empfohlen werden.

CHIU (1970) berichtete über die Empfindlichkeit von aus Mastitiden isolierten Hefestämmen gegenüber Antimykotika und deren Wirkungsverlust in der Milch. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) wurde im Reihenverdünnungstest ermittelt. Sie beträgt für:

Nystatin	0,45	-	4,6 mcg/ml
Amphotericin B	0,02	-	0,3 mcg/ml
Pimaricin	4,0	-	23,0 mcg/ml
Polymyxin B	2,5	-	640,5 mcg/ml
Merthiolat	0,05	-	0,7 mcg/ml

Antimykotika erleiden in Milch einen mehr oder weniger hohen Wirkungsverlust, den der Verfasser als Milchfaktor angibt. Er berechnet sich aus dem Quotienten der MHK in Milch zur MHK im Nährboden nach KIMMIG.

Bei in vitro-Versuchen zeigte IMMER (1965), daß Merthiolatlösung auf *Candida albicans* einen starken fungistatischen Einfluß ausübt. Sie wirkt weniger auf *Cryptococcus neoformans*.

Dagegen hemmt Polymyxin B die Entwicklung von *Cryptococcus neoformans*, wirkt aber nur geringgradig hemmend auf *Candida albicans*.

2.4.2. In vivo Therapie

Neben diesen in vitro-Versuchen wurde von einigen Verfassern auch versucht, bestehende Hefemastitiden in vivo medikamentell zu behandeln.

In den ersten Mitteilungen über eine Beteiligung von Hefezellen in der Milch kranker (ZURN (1877), KLEIN (1901)) und gesunder Tiere (HARDING et al. (1913)) wurde auf eine Therapie zur Elimination der Erreger nicht eingegangen.

Der erste Bericht über eine Hefemastitis von FLEISCHER (1913) spricht nur über Reinkulturen von Hefen aus der Milch erkrankter Kühe und die künstlich gesetzte Mastitis bei Versuchstieren mit den gleichen Hefestämmen.

Es folgte der Bericht von ROLLE (1934) über fünf Fälle von Hefemastitis mit akuten Krankheitsstadien mit Fieber, Anorexie, veränderter Milchmenge und Milchqualität nach Verfütterung von Brauereiabfällen und gesäuerten Rübenschnitzeln. Der Therapieversuch mit Chinosol (1:1.000) blieb ohne Erfolg.

Keine Heilung konnte auch HULSE (1952) mit einer öligen Jodlösung erzielen, die er in ein erkranktes Euterviertel infundierte, das nach einer Antibiotikabehandlung und gleichzeitiger Verfütterung von Brauereiabfällen von Hefen befallen war.

FOUNDED (1952) stellte in einer Herde von 235 Kühen bei 106 Tieren *Cryptococcus neoformans* fest. 55 Kühe zeigten klinische Symptome einer akuten Mastitis, wobei mehrere Tiere auf Grund der schweren Erkrankung geschlachtet werden mußten. Der Untersucher testete einige Antibiotika in vitro: Penicillin, Streptomycin, Aureomycin, Bacitracin erwiesen sich als wirkungslos. Eine klinische Therapie mit Cortisonen und Antihistaminika blieb ebenfalls ohne Erfolg. Bei einer Behandlung mit Merthiolatlösung (1:5.000) schließt der Verfasser eine Spontanheilung nicht aus. Einen Therapieerfolg nach 72 Stunden beschrieb STEELE (1953), nachdem er zwei Kühe sofort nach Auftreten der klinischen Symptome mit 50 cm³ Jodlösung in flüssigem Paraffin intramammär behandelte. Die Behandlung kann nach 48 Stunden wiederholt werden. Bei höherer Dosis hatte der Verfasser keine besseren Ergebnisse erzielt.

TRUJILLO et al. (1955) wollen eine *Cryptococcus neoformans*-Mastitis mit oralen und subcutanen Jodgaben geheilt

haben. SEGRATAIN (1956) applizierte an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 25 mg "Actidione" (Cycloheximide) in jedes erkrankte Viertel. Hierauf infundierte er an jedem zweiten Tag dreimal je Viertel 50 mg Actidione. Die Mastitis klang zwar ab, doch kam es zum völligen Versiegen der Milch.

Bei in vitro-Versuchen fand REDAELLI (1957) eine Wirksamkeit von Actidion und Nystatin gegenüber Hefepilzen. Er infizierte mit Antibiotika vorbehandelte Kühe und Kontrolltiere mit *Cryptococcus neoformans*. Die vorbehandelten Tiere erkrankten schwerer an einer akuten Mastitis und schieden auch länger Hefen aus als die Kontrolltiere. Die erkrankten Tiere wurden daraufhin mit Actidione, Nystatin und Isoniacid (Isonikotinsäurehydrazid, ein Tuberkulostatikum) behandelt, ohne daß sich ein sichtbarer Erfolg zeigte. Mit zweifelhaftem Erfolg setzte BLOOD (1960) bei Hefemastitiden Jod ein. Er applizierte Natriumjodid intravenös; organisches Jod per os und infundierte Jodid in öliger Form intramammär. Sieben Fälle von akuter Hefemastitis beschrieb LOFTSGARD (1960). Vier Fälle heilten nach erfolgloser Antibiotikavorbehandlung mit Penicillin-Streptomycin, Terramycin, Polymyxin B und und Sulfonamiden von selbst nach ein bis vier Wochen ab, wobei nicht nur die Mastitissymptome verschwanden, sondern

auch die Milch bakteriologisch negativ und in voller Höhe gewonnen wurde. Ein Fall wurde erfolglos mit Kristallviolett behandelt. Bei einem weiteren akuten Hefemastitisfall wurde nach erfolgloser Antibiotikavorbehandlung mit 100.000 I.E. Nystatin in 20 ml steriler Kochsalzlösung an vier aufeinanderfolgenden Tagen therapiert. Nach der ersten Nystatininstillation verschwanden die Allgemeinsymptome, während das Euter noch hart und geschwollen blieb und erst nach siebzehn Tagen wieder keimfrei war. Bösartige Mastitiden bei 23 Kühen, die vorübergehend eine Terramycinlösung ins Euter appliziert bekamen, beschrieb CECCARELLI (1961). Durch mykologische Untersuchung wurde *Candida tropicalis* in Reinkultur nachgewiesen. Kalte Euterwickel, häufigeres Ausmelken, verbesserte Hygiene wurden als unterstützende Therapie angewendet. In einigen schweren Fällen nahm der Verfasser eine intramammäre Infusion von Nystatin vor. Innerhalb einiger Tage klangen die akuten Krankheitssymptome ab. Einen Monat später konnten die Erreger in keinem Viertel mehr nachgewiesen werden. Die Milch blieb einige Tage flockig, bei anderen Kühen versiegte sie völlig. In einem weiteren Fall wurde Actinomycin ohne Erfolg angewandt.

Eine Hefemastitis, verursacht durch *Candida pseudotropicalis*, mit den typischen Krankheitssymptomen behandelte

GUILHON (1961) mit Erfolg. Er therapierte mit 40 g Jodlösung in 250 ml Glukose intravenös und applizierte eine Tube Mykostatin pro Tag während vier aufeinanderfolgenden Tagen intrazisternal.

POELMA (1962) heilte drei Candida-Mastitiden mit intramammärer Applikation von jodiertem Mineralöl. Bei sieben anderen Tieren führte die gleiche Behandlung über eine heftige akute Mastitis zur Verödung der behandelten Viertel.

IMMER (1965) beschrieb acht Fälle von Pilzmastitis. Allerdings wurden die Hefen nicht immer in Reinkultur nachgewiesen. Die Behandlung erfolgte nach erfolgloser Vorbehandlung mit herkömmlichen Antibiotika mit "Merthiolatlösung (1:1.000)". Merthiolat ist ein organisches Quecksilberpräparat (Äthyl-mercurithio-salicylsaures Na mit 49 % Hg). 20 ccm pro Euterviertel wurden bis zu viermal an verschiedenen Tagen appliziert. Die Erfolge waren sehr unterschiedlich. Einige Kühe waren nach der Therapie wieder völlig genesen und erreichten auch die gleiche Milchleistung wie vor der Behandlung, andere erreichten die gleiche Milchleistung nicht mehr in voller Höhe und wurden aus wirtschaftlichen Gründen geschlachtet.

Einen Infektionsversuch mit Pilzen am Schafeuter beschrieb MITROIU (1966). Mit *Candida albicans* und *C. krusei* erzeugte der Verfasser eine granulomatöse und nekrotifizierende Mastitis. Während bei der mit *C. albicans* erzeugten Mastitis eine Antibiotikatherapie versagte, wurden bei *C. tropicalis* und *C. krusei* mit Stamyzin und Polymyxin B, bei *Cryptococcus neoformans* und *Torulopsis glabrata* mit Sigmamycin gute Ergebnisse erzielt. Nach der Behandlung mit Nystatin und Trichomycin durch TAKAKUWA (1966) erfolgte einen Monat später die Heilung einer mykotisch verursachten Mastitis.

Auch TOPOLKO (1968) versuchte eine Hefemastitis mit Mykostatatin (= Nystatin) zu heilen. Nach erfolgloser Penicillin- und Streptomycintherapie einer *Candida pseudotropicalis*-Infektion zeigte sich Nystatin in einer Dosierung von 250.000 I.E. als geeignet. Dagegen erwies es sich bei *C. tropicalis* als ungeeignet. Zur Behandlung einer mikrobiologisch abgesicherten Euterentzündung mit Hefebeteiligung empfahl VOLLMANN (1968) das Präparat Prevethenat comp. mit folgenden Inhaltsstoffen:

Prevethenat comp:

50.000 I.E.	Penicillin G-Natrium
200.000 I.E.	Clemizol-Penicillin-G
200.000 I.E.	Dihydrostreptomycinsulfat
50.000 I.E.	Dihydrostreptopantothenat
2.000 mg	Sulfisomidin
200 mg	Chlormidazol
100 mg	Anaestheticum

Fünf Behandlungen mit 40 ml im Abstand von ein bis zwei Tagen und einer abschließenden Behandlung mit 20 ml Prevethenat comp. ergaben eine Genesung, bei der sieben Tage nach der letzten Applikation keine Hefen mehr nachweisbar waren.

Eine gutachterliche Stellungnahme zum Ausbruch einer enzootischen Hefemastitis während der Antibiotikabehandlung eines chronisch verseuchten Galtbestandes gab SCHONHERR (1969) ab. Nach Vorbehandlung von Galtmastitiden mit verschiedenen Antibiotika brachen sechs Tage später gehäuft Hefemastitiden aus. Als Erreger wurden

Saccharomyces fragilis, *Candida tropicalis* und *C. pseudotropicalis* isoliert. Eine Nachbehandlung der Hefemastitiden erfolgte mit:

1. Vitamin A-Gaben per os
2. parenterale Gaben von Resactin^R "Dessau" oder Laptovet^R "Bernburg"
3. Lokalbehandlung des Euters durch Einreibungen

14 Tage nach der letzten Behandlung wurde die Milch größtenteils wieder in der Molkerei abgeliefert.

Zwei gelungene Infektionsversuche untersuchte TROLLDENIER u.a. (1970) nach intrazisternaler Verabreichung von *Candida pseudotropicalis* an sechs laktierende Kühe, mit verschiedener Infektionsdosis und gleichzeitiger Penicillininstillation. Im ersten Versuch behandelte er die entstandenen Hefemastitiden 7 Tage p.i. mit 500.000 I.E. Nystatin pro Euterviertel. Die Milch wurde wässrig und war mit Flocken durchsetzt, die Erreger wurden weiterhin ausgeschieden. Beim zweiten Versuch wurden 5 Tage p.i. 10 bzw. 20 ml einer wässrigen Aufschwemmung von 0,5 % Brevicid X-Suspension (VEB Arzneimittelwerk Dresden) intrazisternal je Euterviertel appliziert und am 7. Tag p.i. mit 10 ml einer

öligen 0,5 % Brevicid X-Suspension behandelt. Die Ausscheidung von Hefen mit der Milch wurde durch beide Infusionen nicht wesentlich beeinflusst. Eine Spontanheilung der Hefemastitis erfolgte nach Meinung des Verfassers 8 - 14 Tage p.i.

Bei künstlichen Infektionen mit *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis* trat eine klinische Mastitis erst nach drei bis vier Tagen auf. SEBRJAKOW (1972) applizierte zwei bis drei Stunden nach den ersten klinischen Erscheinungen 40 I.E. Oxytocin i.v. Der Verfasser erzielte bei den erkrankten Eutervierteln einen hohen therapeutischen Effekt, wenn die Euter gleichzeitig gründlich ausgemolken wurden.

ENGEBRETSEN (1972) beschreibt eine Euterentzündung, die durch *Saccharomyces fragilis* hervorgerufen wurde. Die Kuh war in der Trockenstellperiode und später wegen Retentio secundinarum mit Antibiotika vorbehandelt worden. Da starke lokale Veränderungen am Euter bestanden und außerdem schwere allgemeine Krankheitssymptome bei einer Körpertemperatur von 41,1°C auftraten, wurde das Tier mit 30 g einer 5 % wässrigen Natriumjodidlösung behandelt. Wegen des weiteren Vorhandenseins von Hefen in der Milch, wurde sieben Tage später in jedes der befallenen Viertel 15 g

Mycostatinsalbe gegeben. Zwei Tage später waren keine Hefen mehr nachweisbar.

15 verschiedene Antimykotika wurden von WEIGT (1973) sowohl in vitro als auch in vivo geprüft. Nur Moronal, Amphotericin B (beide von von Heyden), das Antibiotikum Polymyxin B (Pfizer) und das Quecksilberpräparat Merthiolat (Schuchert) sowie Pimaricin und ein Versuchspräparat von Bayer erwiesen sich als brauchbar. Bei der Verabreichung der Antimykotika muß nach WEIGT (1973) neben der Dosierung besonders die zu wählende Konzentration beachtet werden, da sich alle Präparate durch schlechte Gewebsverträglichkeit auszeichnen. Zu hohe intrazisternal verabreichte Konzentrationen führten zu "trockengestellten" Eutervierteln. Besonders bei den selbstherzustellenden Moronal- und Merthiolatlösungen war die Gefahr der Anwendung zu hoher Konzentrationen gegeben. Bei der intrazisternalen Moronalbehandlung hat sich die Salbenformulierung als weniger gewebsreizend erwiesen. Zugleich führte auch die langsamere Resorbierbarkeit der Salbe zu weniger toxischen Erscheinungen (weniger starkes Zittern der Tiere, weniger hohes Fieber) als die schnell resorbierbare wässrige Lösung bzw. Suspension.

Eine akute Hefemastitis, verursacht durch Candida

albicans, beschrieb REBESKO (1974). Die klinischen Symptome wurden erfolgreich mit 4 mal 250 ml einer 8 % Natriumjodidlösung im Abstand von je zwei Tagen behandelt. Mit den isolierten *C. albicans*-Kulturen konnten bei drei Versuchskühen ebenfalls klinische Mastitissymptome reproduziert werden, die jedoch Tendenz zur spontanen Ausheilung zeigten. Nach einer Reinfektion mit den gleichen Kulturen entwickelten sich schwere klinische Symptome, die nicht mehr therapeutisch zu beeinflussen waren.

3. Material und Methodik

Zur Überprüfung der Euterverträglichkeit eines Medikaments wurden die Milchproben gesunder Euterviertel vor und nach der intrazisternalen Applikation des Präparates auf ihren Zellgehalt untersucht.

3.1. Versuchstiere

Für die Versuchsreihen standen klinikeigene Kühe im Alter zwischen 2 und 6 Jahren zur Verfügung, die sich in verschiedenen Laktationsstadien befanden und unterschiedliche Milchleistungen (5 bis 15 kg Tagesleistung) aufwiesen.

3.2. Untersuchungstechnik

Es wurden nur Anfangsviertelgemelke untersucht. Zur Bestimmung des Ausgangswertes wurde eine zweitägige Beurteilung der Anfangsviertelgemelke des Morgen- und Abendmelks vorgenommen. Außerdem wurde eine bakteriologische Untersuchung der Milch jedes Euterviertels durchgeführt. Waren die Kontrollwerte im physiologischen Bereich etwa gleichbleibend, wurden nach dem gründlichen Abendmelken und dem ebenso gründlichen Reinigen und Desinfizieren der Zitzenkuppe die zu prüfenden Präparate intrazisternal in das Euter eingebracht. Melktechnik, Fütterung und Haltung der Versuchstiere blieben während des Versuchs unverändert. Die Anfangsviertelgemelke wurden zu jeder Melkzeit solange entnommen und untersucht bis die Ausgangswerte wieder erreicht waren. Die Milchmenge pro Kuh und Melkzeit wurde registriert und aufgezeichnet. Im Labor erfolgte die Beurteilung der Euterreizwirkung mit den nachstehenden Methoden:

1. Grobsinnliche Beurteilung der Milch
2. Schalm-Mastitis-Test
3. Mikroskopische Zellzählung nach PRESCOTT und BREED

3.2.1. Grobsinnliche Beurteilung der Milch

Bei der grobsinnlichen Milchuntersuchung wurde besonders auf Farbe, Konsistenz, Beimengungen und Bodensatz geachtet. Diese Kriterien konnten in einer schwarzen Schalmschale und nach mehrstündigem Stehen im Reagenzglas am besten nachgewiesen werden. Festere Beimengungen wurden auf Filterpapier nachgewiesen.

3.2.2. Schalm-Mastitis-Test

Als zweites Verfahren fand der von SCHALM und NOORLANDER erarbeitete California-Mastitis-Test (CMT), hier Schalmtest (SMT) genannt, Anwendung. Bei diesem Schnelltest wird die Rohmilch mit oberflächenaktiven Substanzen vermischt, die bei Anwesenheit von DNS-haltigen Proteinen zellulären Ursprungs eine sichtbare Konsistenzänderung bewirken. Durch den Zusatz von Bromkresolpurpur wird die Veränderung des pH-Wertes der Milch sichtbar gemacht, was einen Rückschluß auf den Sekretionszustand des Euters zuläßt.

Durchführung und Bewertung des Tests erfolgten nach den Angaben von SCHALM (1960).

3.2.3. Mikroskopische Zellzählung

Als drittes Verfahren fand die mikroskopische Zellzählung nach FRESCOTT und BREED (1910) Anwendung. Nach guter Durchmischung der Proben wurden mit einer standardisierten Platinöse 0,01 ml Milch auf einen entfetteten Objektträger aufgetragen und mit Hilfe einer Schablone auf eine Fläche von 1 cm² ausgestrichen. Der bei Zimmertemperatur luftgetrocknete Ausstrich wurde 10 Minuten in Xylol entfettet, luftgetrocknet, 10 Minuten in absolutem Alkohol fixiert, wieder luftgetrocknet und dann 10 Sekunden in einer Farblösung nach BROADHURST gefärbt.

Herstellung der Farblösung:

370 ml Äthylalkohol (DAB 6) mit 130 ml Aqua dest. verdünnen, darin 3,0 g Methylenblau lösen, kurz aufkochen und filtrieren. Anschließend werden 20 ml gesättigte Fuchsinlösung (10,0 g basisches Fuchsin in 100 ml Äthylalkohol lösen, einige Tage stehen lassen, ab und zu umschütteln, vor Gebrauch filtrieren) und 10 ml Anilin zugegeben, geschüttelt, erwärmt und danach mit 25 ml einer 10 % Schwefelsäure versetzt. Diese Lösung wird mit 300 ml heißem Aqua dest. verdünnt und danach nochmals filtriert. Die Zellen erscheinen blau auf rosa Untergrund.

Die Zählung der Zellen erfolgte mit Climmersion. Es wurden 10 Gesichtsfelder nach der von LEIDL et al. (1961) empfohlenen Methode ausgezählt.

Da im Ausstrich die Zellen nicht gleichmäßig verteilt sind, wird von den Verfassern empfohlen, die zu zählenden Gesichtsfelder im Verhältnis 3:4:3 von einem Randgebiet (3) des Ausstrichs über die Mitte (4) zum anderen Randgebiet (3) zu verteilen. Die Genauigkeit der Zählung ist von der Größe des Gesichtsfeldes abhängig.

Die Zellzahl pro ml Milch wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Zellzahl / ml} = z \cdot f$$

z = Zellen in allen gezählten Gesichtsfeldern

f = Faktor, abhängig von der verwendeten Optik

$$f = \frac{d}{m \cdot r^2 \cdot g \cdot \pi}$$

d = Fläche des Ausstrichs

m = ausgestrichene Milchmenge

r = Radius des Gesichtsfeldes

g = Zahl der ausgezählten Gesichtsfelder

$$f = \frac{1}{0,01 \cdot 0,0065 \cdot 0,0065 \cdot 10 \cdot 3,14} = 75187,9$$

Differenzierung der Zellen:

Bei der Zelldifferenzierung wurden einmal die Leukozyten, und dann alle anderen im Präparat auftretenden Zellen zusammengefaßt gezählt. Aus der Summe wurde der Gesamtzellgehalt bestimmt. Als Leukozyten wurden alle Zellen angesprochen, deren Kern s-förmig gebogen, gelappt oder segmentiert war.

Jeden zweiten Tag wurde während des Versuchs eine bakteriologische Kontrolluntersuchung durchgeführt. Hierbei wurde die steril entnommene Milch auf eine Blutagarplatte ausgestrichen, 24 Stunden bebrütet und danach untersucht. Die Milchprobe wurde außerdem 24 Stunden bebrütet, dann auf eine Edwardsplatte ausgestrichen und nach 24 Stunden ausgewertet.

Berechnung der Höhe der Dosierung der einzelnen Medikamente: Die minimale Hemmkonzentration (MHK) der verwendeten Präparate, die in in vitro-Versuchen festgelegt wird, beträgt für:

Nystatin	0,45 - 4,6 mcg/ml
Amphotericin B	0,02 - 0,3 mcg/ml
Pimaricin	4,0 - 23,0 mcg/ml
Clotrimazol	1,0 - 12,0 mcg/ml
ASD-1195	5,0 - 20,0 mcg/ml

Diese Werte, die in mcg/ml angegeben sind, wurden auf mg/ml umgerechnet und so unter Berücksichtigung des Milchfaktors die Dosierung für ein Euterviertelvolumen von 2 Litern bestimmt. Der Milchfaktor gibt den Wirkungsverlust eines Medikaments in Milch an. CHIU (1970) gab den Milchfaktor als Quotient aus der MHK in Milch zur MHK im Nährboden nach KIMMIG an. Der Verfasser berechnete ihn für die Präparate Nystatin, Amphotericin B und Pimaricin und gab folgende Durchschnittswerte an:

Nystatin	2,57
Amphotericin B	6,80
Pimaricin	1,21

Für die Substanzen Clotrimazol und ASD-1195 ist der Milchfaktor nicht bekannt.

War die Dosierung festgelegt, wurde diese Menge der pulverisierten Antimykotika mit einem Homogenisator (2.000U/min.) in die Salbengrundlage 5W (von Heyden) gebracht, ohne daß wesentliche Temperaturänderungen der Salbe auftraten. Die Homogenisierung erfolgte immer kurz vor der Applikation, um die vollkommene Wirksamkeit der Medikamente zu erhalten.

4. Ergebnisse der Untersuchungen

4.1. Salbengrundlage 5w

Von den fünf zu prüfenden Antimykotika lagen Mykostatin, Amphotericin B, und Pimaricin in mikronisierter Pulverform vor. Diese Pulver mußten in eine möglichst reizlose Salbengrundlage eingemischt werden. Als solche stand die "Plastibase 5w", eine homogene, geschmeidige, farb-, geruch- und geschmacklose, geleeartige Masse der Firma von Heyden zur Verfügung. Sie besteht aus Paraffin. liquidum, das durch Einarbeitung eines Netzwerkes von Polyäthylenmolekülen eine salbenartige Konsistenz erhält. Sie besitzt ein Molekulargewicht von ca. 1.300, und ihr Schmelzpunkt liegt bei 90°C - 91°C . Als reine Salbengrundlage wurde sie an 16 gesunden Eutervierteln in der Dosierung von 10 ml auf ihre Verträglichkeit hin untersucht. Sie erwies sich als völlig reizlos, wobei der Schalmtest immer negativ blieb und auch mit der Zellzählung nach PRESCOTT und BREED nie mehr als 150.000 Gesamtzellen/ml gezählt werden konnten.

4.1.1. Salbengrundlage 5W mit 0,1 % Triamcinolonacetonidzusatz

Diese Form der Salbengrundlage wurde an 8 gesunden Eutervierteln auf ihre Verträglichkeit untersucht. Auch mit diesem Zusatz erwies sie sich als reizlos. Der Schalmtest reagierte nur in zwei Fällen mit $^{+}$ (zweifelhaft) und mit der mikroskopischen Zellzählung wurden bei zwei Gemelksproben am zweiten Tag nach der Behandlung 450.000 Gesamtzellen/ml gezählt.

4.2. Mykostatin (Nystatin)

Dieses Antimykotikum wurde von Elisabeth HAZEN und Rachel BROWN (1950) aus einem *Streptomyces noursei*-Stamm gewonnen. Der aus dem Mycel isolierte Wirkstoff wurde zunächst Fungizidin, später Nystatin genannt.

Nystatin gehört chemisch zu den Polyenen (OSSWALD und SEEELIGER, 1958). In der kristallinen Form ist es schwierig herzustellen. In Wasser ist Nystatin unlöslich, in Methanol und Athanol schwach, in Pyridin, Formamid, Dimethylformamid (DMF) und Propylenglykol gut löslich. Im gelösten Zustand ist es nur wenig stabil. Das Handelspräparat ist ein amorphes Pulver.

Nystatin hat keinen antibakteriellen Effekt und ist auch gegen Aktinomyceten unwirksam. Gegen pathogene Hefen und Fadenpilze ist es fungistatisch und fungizid wirksam. Eine Resistenz gegen Nystatin wird nur selten erworben. Sind Hefestämme gegen Nystatin resistent geworden, so sind sie dann auch gegen andere Antibiotika vom Polyentypus resistent, nicht jedoch gegen antifungal wirksame Antibiotikapräparate anderer Struktur. Die Wirksamkeit von Nystatin wird in Einheiten angegeben. Eine Einheit (E) entspricht derjenigen Menge Nystatin, die *Candida albicans* in 1 ccm Bouillon zu hemmen vermag.

Der erste Versuch (Abb. 1 - 3) wurde mit Mykostatina mikron. (von Heyden GmbH München) durchgeführt. Dieses Pulver enthält 4.880 E/mg. Die Anfangsdosierung wurde aus den in vitro Hemmwerten (Nystatin 0,5 - 10 µg/ml) auf das Eutervolumen umgerechnet. Sie beträgt für Nystatin 20 mg oder 97.600 E. Es wurden jeweils 20 mg des Pulvers in 10 ml der Salbengrundlage 5w mit einem Homogenisator eingemischt und in dieser Dosierung 3 Kühen in alle 12 Euterviertel intrazisternal appliziert.

4 - 5 Stunden nach der Applikation traten leichte Anzeichen von Unruhe und Muskelzittern auf. Die rektale Körpertemperatur lag zwischen 39,5° und 39,7°C. Nach ca. 1 Stunde waren diese Symptome wieder verschwunden. Die Euter der Kühe waren am nächsten Tag fester und praller und wurden auch nach dem Milchentzug nicht völlig weich und leer. Sie zeigten aber nur leicht vermehrte Wärme und waren nicht schmerzhaft.

Die grobsinnliche Milchuntersuchung erbrachte am 1. Tag nach der Behandlung ein wässriges, milchiges Sekret, das mit grießeligen Flocken durchsetzt war. Nachdem die Proben einige Zeit im Reagenzglas gestanden hatten, zeigte sich eine deutliche Schichtung des Sekrets: oben ein dicker, feingrießeliger Rahmpfropf, darunter eine molkeähnliche Flüssigkeit und ein grobflockiger, fast käsiger Bodensatz.

Unter dem Mikroskop zeigte sich, daß die grieseligen Milchbestandteile Zellhaufen und Eutergewebstrümmer waren, während das molkeähnliche, wässrige Sekret fast keine Zellen aufwies. Durch diese Veränderungen ergaben sich Schwierigkeiten beim Ausstreichen mit der Platinöse, so daß der Zellgehalt dieser Präparate als unzählbar anzusehen war. Diese starken grobsinnlichen Veränderungen waren schon am 2. Tag so weit zurückgegangen, daß die Milch etlicher Viertel schon auszustreichen und damit auch auszuzählen war. Am dritten Tag konnte erstmals grobsinnlich unveränderte Milch ermolken werden.

Der Schalmtest ergab am 3. Tag erstmals Werte unter +++, (vier Viertel waren ++), sank dann kontinuierlich ab, und erreichte zwischen dem 8. und 10. Tag negative Ergebnisse.

Die Leukozytenwerte waren an den ersten beiden Versuchstagen unzählbar oder über 10 Mill./ml Milch, sanken dann bis zum 3. Tag bis ca. 1 Mill. ab und erreichten erst um den 10. Tag negative Werte. Bei fast allen Vierteln konnte zwischen 3. und 5. Tag während einer Melkzeit ein erneuter Anstieg der Leukozytenwerte beobachtet werden, für den keine Erklärung zu finden war. Die Milchleistung sank, gemessen in Tagesmilchmenge, pro Kuh um 4 - 5 kg ab, stieg nur langsam wieder an und erreichte die Anfangsmenge nicht mehr in voller Höhe.

Die bakteriologische Milchuntersuchung ergab am 10. Tag nach der Behandlung bei 2 Kühen auf je 1 Viertel eine Euterentzündung mit *Staphylococcus aureus*, obwohl beim Melken sämtliche hygienischen Maßnahmen durchgeführt wurden.

Im zweiten Versuch (Abb. 4 - 5) wurde mit 50 mg Mykostatine, das entspricht 244.000 Einheiten Nystatine, pro Euterviertel intrazisternal behandelt. Es wurde 4 Kühen jeweils in das A- und D-Viertel appliziert.

Hier traten nach 4 - 5 Stunden stärkere Anzeichen von Unruhe und Muskelzittern auf als im ersten Versuch. Die rektale Körpertemperatur stieg bis auf $40,4^{\circ}\text{C}$ an. Die Kühe zeigten auch am nächsten Morgen noch Fressunlust, die sich erst im Laufe des Tages verlor. Der Euterbefund trat hier deutlicher in Erscheinung als im 1. Versuch, da jede Kuh 2 unbehandelte Kontrollviertel hatte, die ihre völlig normale Größe, Form und Konsistenz während des gesamten Versuchs behielten. Die behandelten Viertel waren wieder vergrößert, fester und praller, leicht wärmer, aber nicht schmerzhaft. Die grobsinnliche Milchuntersuchung brachte die gleichen Veränderungen wie im ersten Versuch. Die Zeitspanne, bis wieder normal aussehendes Milchsekret ermilken werden konnte, erhöhte sich auf 4 Tage.

Der Schalmtest ergab während der ersten 3 Tage bei allen behandelten Vierteln +++ Werte. Zwischen dem 4. und 8. Tag sanken die Ergebnisse zwar ständig ab, differierten aber während einer Melkzeit untereinander sehr stark. Am 9. und 10. Tag waren nur noch $\frac{+}{-}$ und - Werte zu ermitteln.

Die Leukozytenzahlen schwankten bei diesem Versuch sehr stark, wie aus den Abbildungen 4 und 5 zu ersehen ist.

Die Tagesmilchmenge ging am 1. Tag um durchschnittlich 5 kg zurück, erholte sich nur langsam und erreichte auch in diesem Versuch die vorherige Leistung nicht mehr.

Bei der bakteriologischen Untersuchung konnten am 10. Tag in 2 Vierteln Streptokokken und in 1 Viertel Staphylokokken nachgewiesen werden.

Im 3. Versuch (Abb. 6 - 7) wurde versucht, durch einen 0,1 % Triamcinolonzusatz zur Salbengrundlage 5W die schweren Euterreizungen und Allgemeinsymptome zu verringern. Es wurden wieder 4 Kühe auf dem A- und D-Viertel nach dem Abendmelken unter sterilen Kautelen mit 50 mg Mykostatin intrazisternal behandelt. Tatsächlich fehlten hier die allgemeinen Krankheits-symptome. Die Kühe zeigten während des 1. Tages nach der Be-

handlung nur einen leichten Temperaturanstieg auf 39°C und $39,2^{\circ}\text{C}$. Die Euterreizung fiel durch den Triamcinolonzusatz jedoch nicht geringer aus.

Die grobsinnliche Milchuntersuchung brachte die gleichen Veränderungen wie im 2. Versuch ohne Triamcinolonzusatz. Schalmtest, Leukozyten- und Gesamtzellzahlen konnten nicht beeinflusst werden und verhielten sich analog zum vorherigen Versuch.

Der Rückgang der Tagesmilchmenge lag zwischen 3 und 5 kg in den ersten Tagen und stieg nur langsam wieder an. Die bakteriologische Untersuchung blieb auch noch einige Zeit nach dem Versuchsende negativ.

Da sich die Reinsubstanz Nystatin in der Salbengrundlage 5W in den drei ersten Versuchen somit als völlig unverträglich erwiesen hatte, wurde im 4. Versuch (Abb. 8 - 10) Moronalsalbe^R (Squibb) auf ihre Verträglichkeit im Rindereuter untersucht. 1 g Moronalsalbe enthält 100.000 E Nystatin. Als Salbengrundlage dient ein Paraffinkohlenwasserstoffgel. In diesem Versuch wurden bei 3 Kühen 4 Viertel mit 5 g Moronalsalbe und 8 Viertel mit 10 g Moronalsalbe behandelt. Umgerechnet auf die bisher verwendete Mykostatin-Reinsubstanz, sind es

bei 5 g Moronalsalbe ca. 100 mg bzw. 500.000 Einheiten Nystatin, bei 10 g Moronalsalbe ca. 200 mg bzw. 1 Mill. Einheiten Nystatin. Ein Viertel aus der 10 g Moronalsalben-Reihe war schon am 2. Tag mit Staphylokokken infiziert, so daß es für weitere Untersuchungen ausfiel.

Keine Kuh zeigte nach der Behandlung irgendwelche allgemeinen Krankheitssymptome.

Die grobsinnliche Milchuntersuchung zeigte trotz der Dosierung von 1 Mill. Einheiten Nystatin nur 3 Tage lang veränderte Milch. Am 4. Tag konnte wieder normales Milchsekret ermolken werden. Die Veränderung entsprach den bei den ersten Versuchen gesehenen. Der Schalmtest zeigte an den ersten zwei Tagen +++ Werte. Am 3. Tag waren die Hälfte der mit 5 g Moronalsalbe behandelten Viertel Schalm ++. Am 4. Tag sanken auch einige Viertel aus der 10 g Moronalsalben-Reihe unter Werte von ++. Die ersten negativen Schalmresultate konnten erst am 15. Tag nach Versuchsbeginn nachgewiesen werden. Die Leukozytenwerte waren am ersten Tag bei 4 Vierteln unzählbar, am 2. Tag bei 3 Vierteln. Zwischen dem 3. und 7. Tag zeigten die Zahlen ein unerklärbares Auf- und Abpendeln. Obwohl zwischenzeitlich in einigen Vierteln keine Leukozyten mehr nachgewiesen werden konnten, dauerte es

bis zum 15. Tag, ehe alle Viertel den Normalwert erreicht hatten. Für die lange Dauer dieser Versuchsreihe scheint nicht die Höhe der Dosis verantwortlich zu sein, (die Ergebnisse mit 5 g Moronalsalbe sind fast gleich den 10 g Moronalsalben-Ergebnissen) sondern eher die langsamere Resorbierbarkeit der Salbe. Die Verluste an der Tagesmilchmenge waren ähnlich den bisher bekannten.

Die bakteriologische Milchuntersuchung brachte nur negative Ergebnisse.

Um die Nystatinversuche zu vervollständigen, wurde mit Moronal-V-Salbe^R ein 5. Versuch angeschlossen. (Abb. 11 - 14)

1 g Moronal-V-Salbe^R enthält:

100.000 E	Nystatin
1 mg	Triamcinolonacetonid
3,8 mg	Neomycinsulfat
0,25 mg	Gramicidin

in einer Paraffinkohlenwasserstoffgel-Salbengrundlage.

Es wurden in diesem Versuch bei 4 Kühen 8 Viertel mit 5 g Moronal-V-Salbe und 8 Viertel mit 2,5 g Moronal-V-Salbe

behandelt. Auch bei diesem Versuch fehlten klinische Krankheitssymptome. Die Milch war 2 Tage gleichermaßen grobsinnlich verändert wie in allen anderen Nystatinversuchen vorher. 3 Tage lang waren alle Viertel Schalm +++. Am 4. Tag zeigten die mit 2,5 g Moronal-V-Salbe behandelten Viertel niedrigere Schalmwerte als +++, einen Tag später zogen auch die mit 5 g Moronal-V-Salbe behandelten nach. Zwischen dem 13. und 14. Tag waren die Schalmergebnisse negativ.

Die Leukozytenzahlen verhielten sich analog zu dem Moronalsalbenversuch, nur fielen die Werte bei den mit 2,5 g Moronal-V-Salbe behandelten Viertel schneller ab als bei den mit 5 g Moronal-V-Salbe behandelten. Die Tagesmilchmenge war wieder um 4 - 5 kg vermindert. Die bakteriologische Untersuchung ergab nur negative Ergebnisse.

Abb. 1
20 mg Nystatin
(Reinsubstanz)



Abb. 2
20mg Nystatin
(Reinsubstanz)



Abb. 3
20mg Nystatin
(Reinsubstanz)



Abb. 4
50 mg Nystatin
(Reinsubstanz)

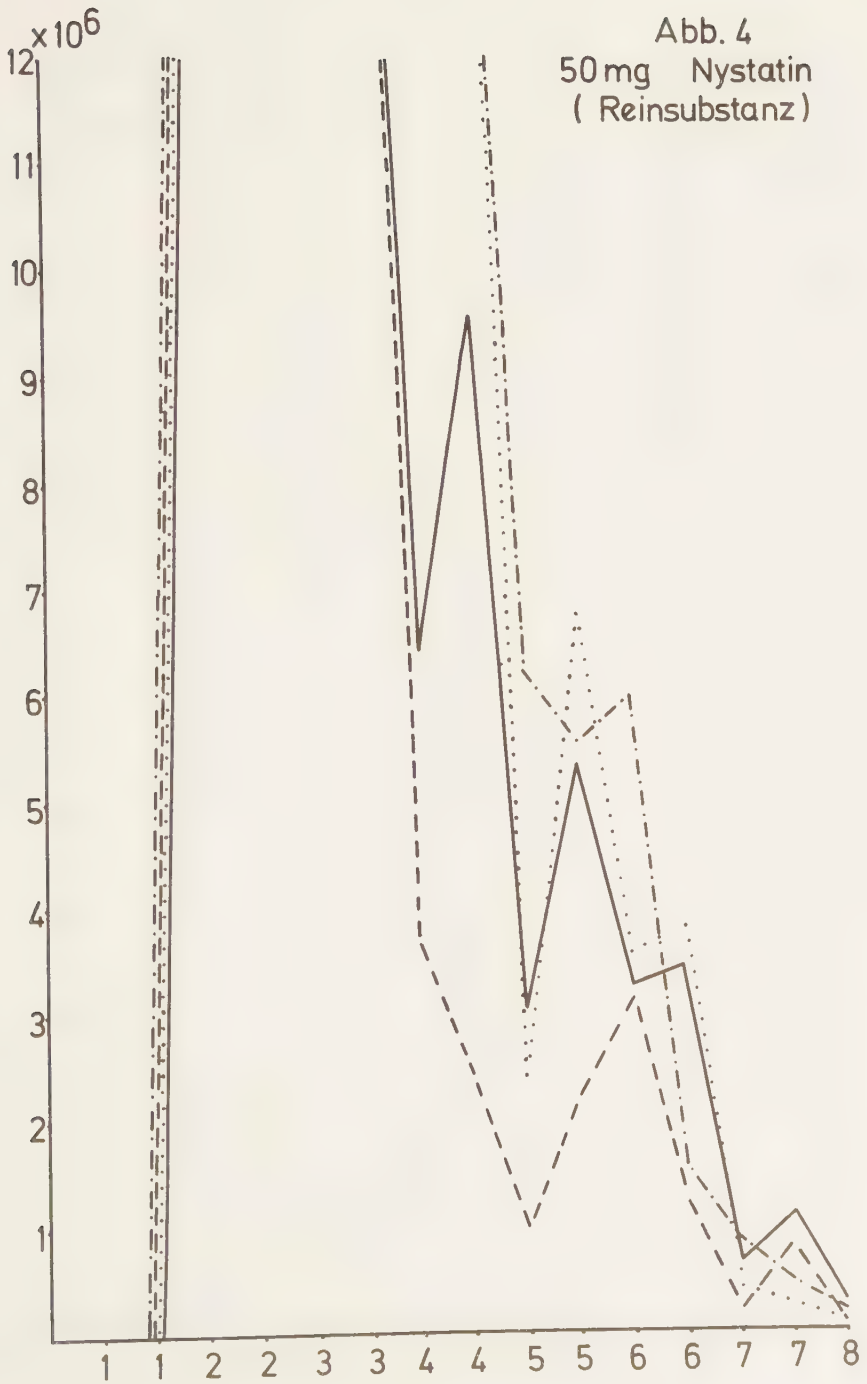


Abb.5
50mg Nystatin
(Reinsubstanz)



Abb.6

50mg Nystatin
(Reinsubstanz
mit Triamcinolon)

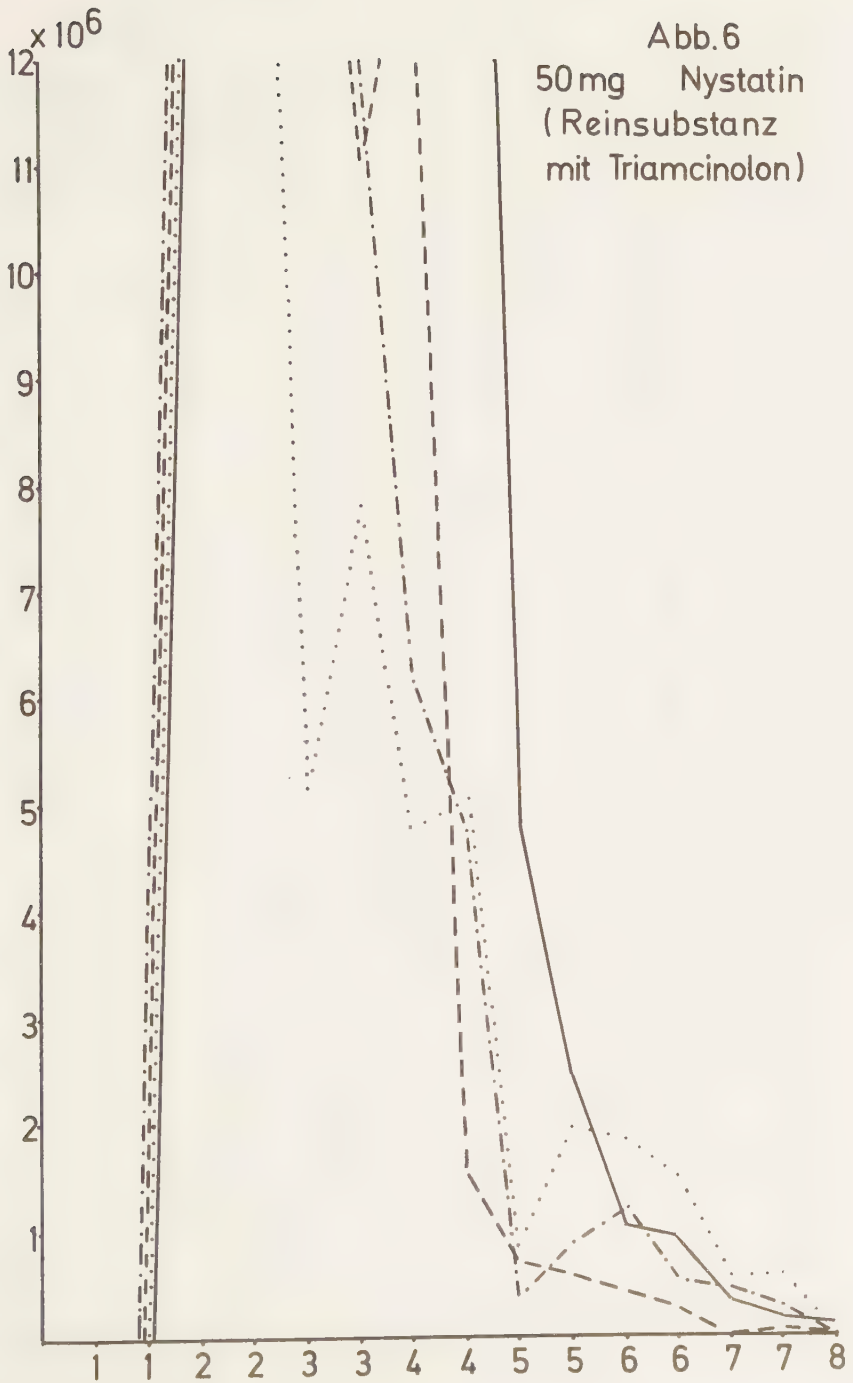


Abb.7

50mg Nystatin
(Reinsubstanz
mit Triamcinolon)



Abb. 8
100 mg Nystatin
(Moronalsalbe)

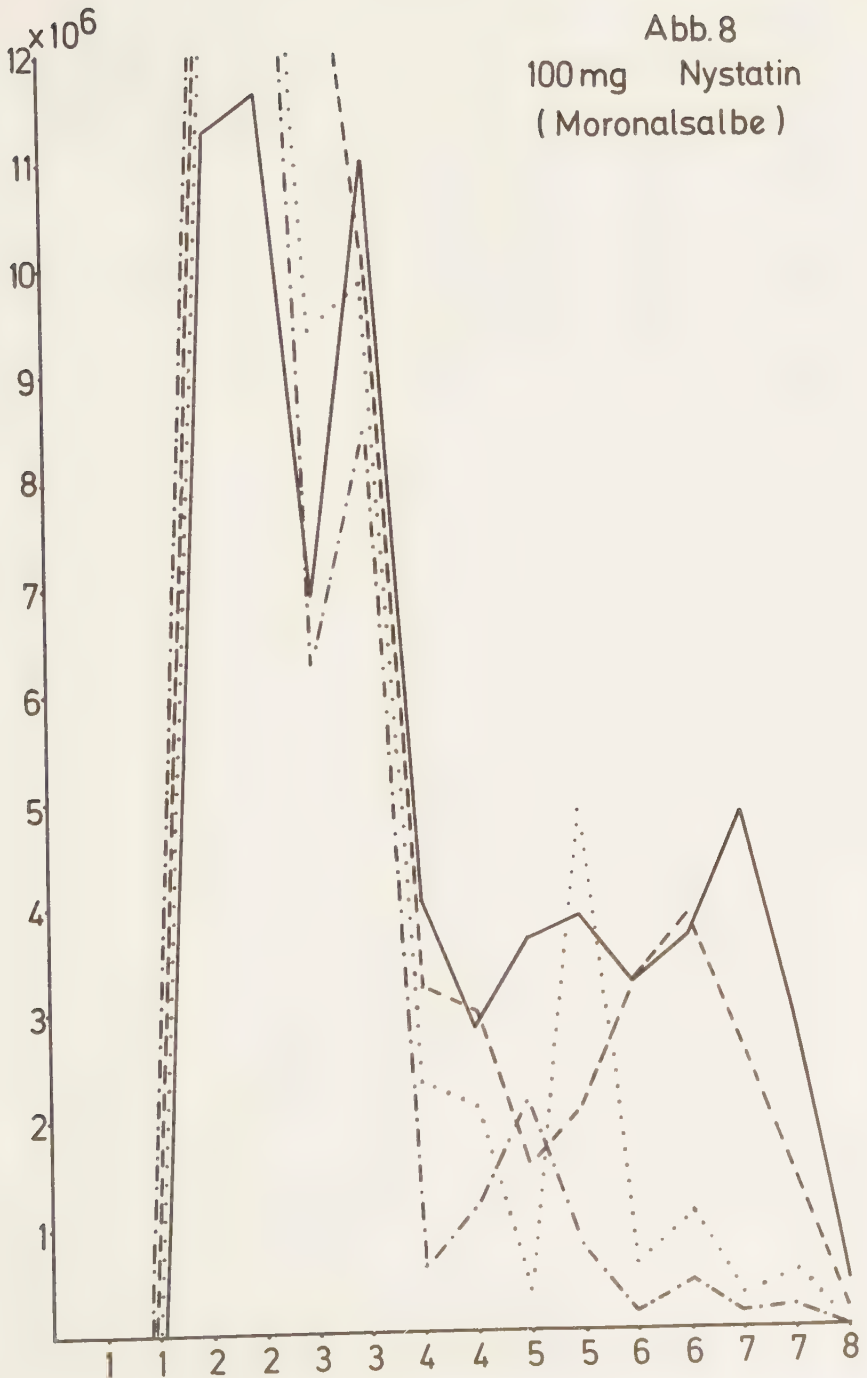


Abb. 9
200mg Nystatin
(Moronalsalbe)

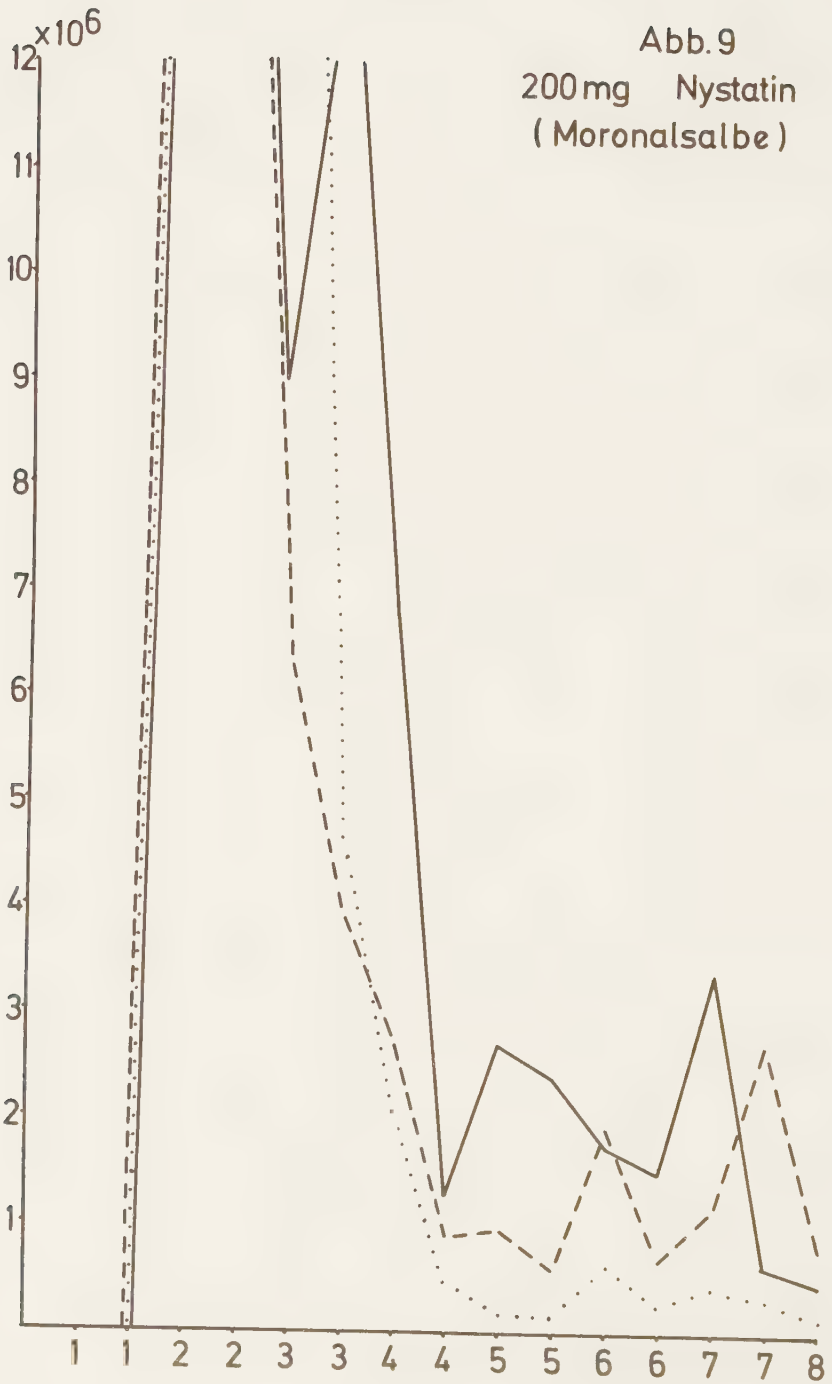


Abb.10
200mg Nystatin
(Moronalsalbe)

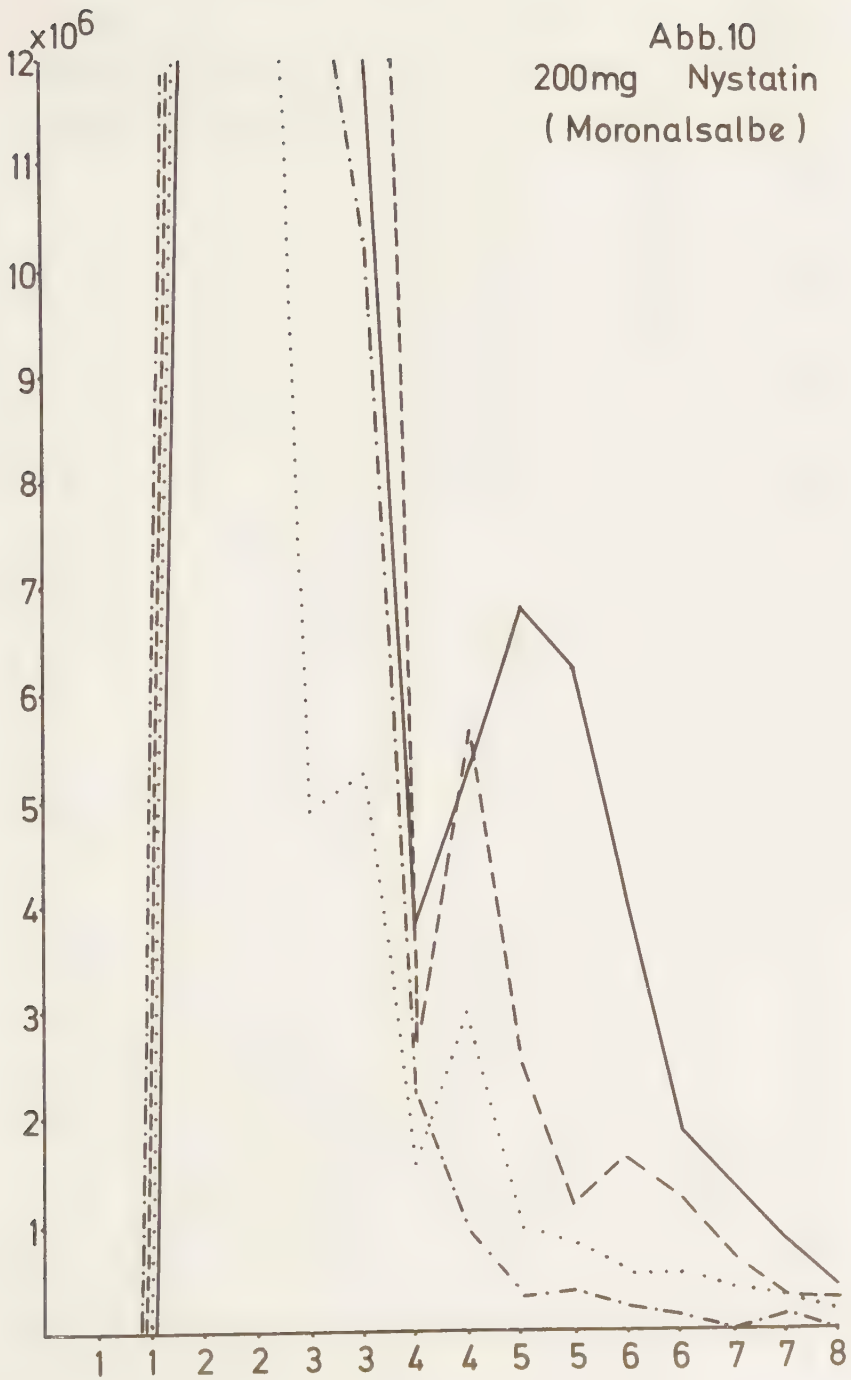
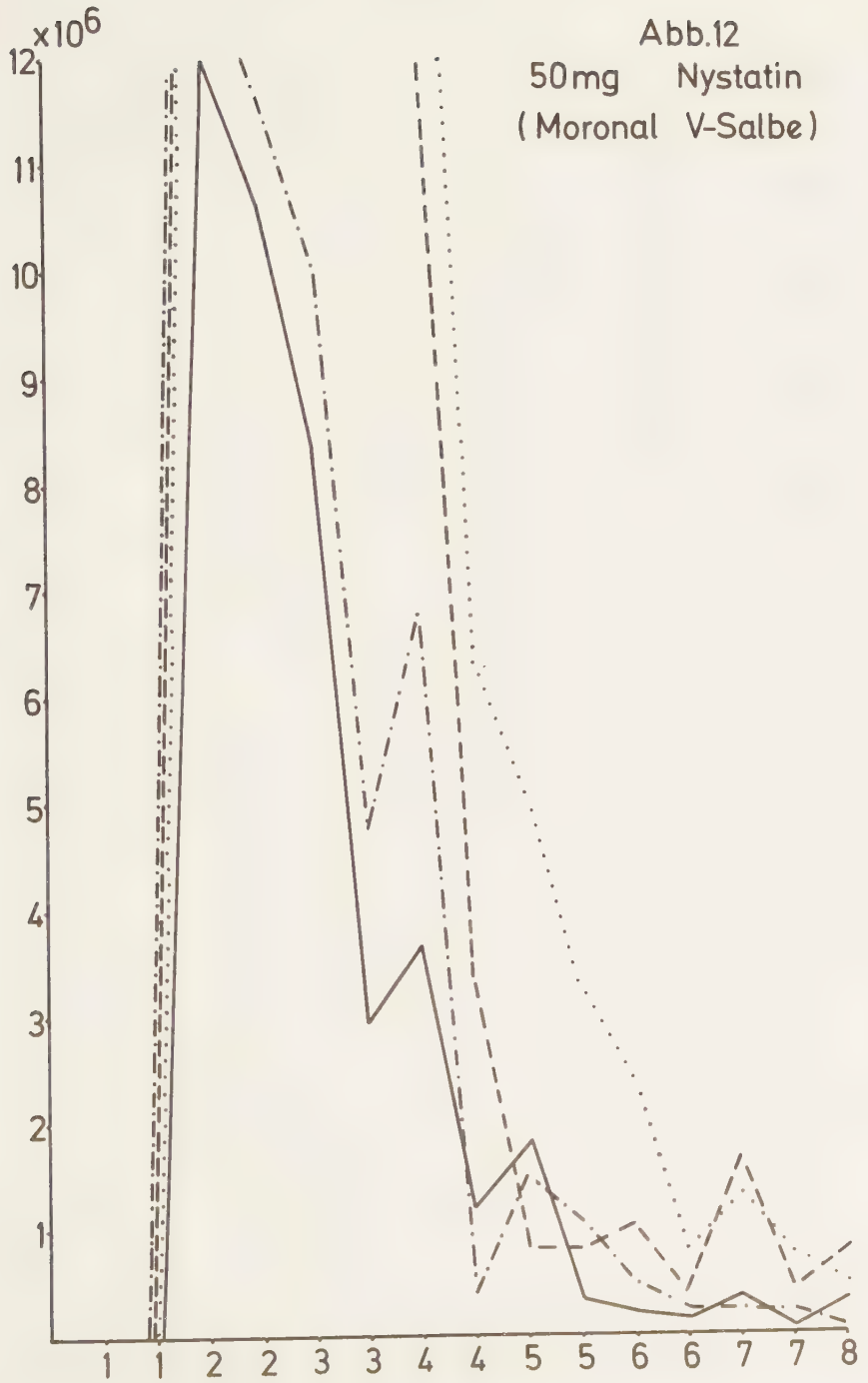


Abb.11

50mg Nystatin
(Moronal V-Salbe)





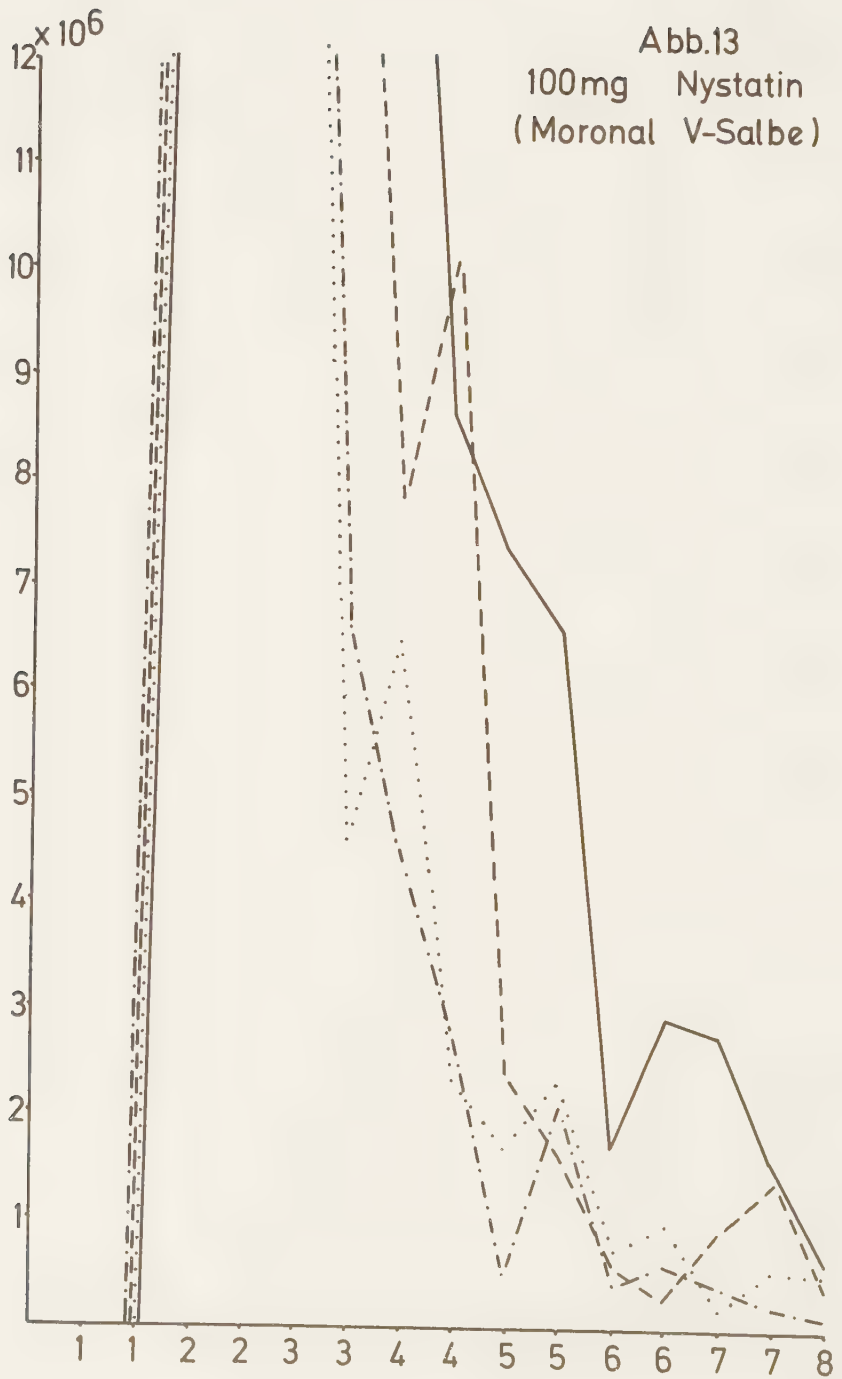


Abb.14

100 mg Nystatin
(Moronal V-Salbe)



4.3. Amphotericin B

Amphotericin ist ein Antibiotikum, das aus einem *Streptomyces nodosus*-Stamm gewonnen wird. Dieser Stamm wurde im Jahr 1955 von GOLD, STOUT, PAGANO und DONAVICK in Venezuela aus dem Boden der Orinokogegend gezüchtet. Der Wirkstoff wurde im Sqibb-Institute for Medical Research isoliert. Amphotericin wird in zwei Fraktionen gewonnen und zwar erstens als besser wasserlösliches, aber unwirksames Amphotericin A und zweitens als schwerlösliches wirksameres Amphotericin B.

Beide sind kristallisierbar, haben amphoteren Charakter und gehören zur Gruppe der Polyene (URI (1959), KINSKY (1965)). Chemisch gesehen handelt es sich bei Amphotericin A um ein Tetraen, bei Amphotericin B um ein Heptaen. Amphotericin B zeigt bei der Agardiffusionsmethode, wie alle Heptaene, bei steigender Konzentration keine Zunahme des Hemmungshofes. Es wirkt fungistatisch, weniger fungizid. Bakterien und Viren werden nicht erfaßt.

Im Tierversuch ist es wirksam gegen Candidamykosen, Histoplasmose, Mucormykose, Leishmaniose und Trypanosomiosis, Cryptokokkose, Joccidioidomykose, Blastomykose und Aspergillose.

Es werden besonders in der Humanmedizin immer wieder neue Lösungsmittel gesucht, um die Gewebsreizungen bei peroraler und parenteraler Applikation so gering wie möglich zu halten. Bei den eigenen Untersuchungen ergaben sich Schwierigkeiten bei der Wahl des Lösungsmittels und der Dosierung. Die Salbengrundlage 5 W erwies sich in den Vorversuchen als völlig reizlos und wurde auch in der Amphotericin B-Versuchsreihe als Vehikel eingesetzt.

Nach der Umrechnung der in vitro-Hemmwerte auf das Eutervolumen unter Berücksichtigung des Milchfaktors, wurde für den 1. Versuch (Abb. 15 - 17) eine Dosierung von 10 mg Amphotericin B pro Euterviertel gewählt. Diese 10 mg Reinsubstanz wurden mit einem Homogenisator in 10 ml Salbengrundlage 5 W eingemischt. Mit dieser Dosierung wurden 3 Kühe auf jeweils allen 4 Vierteln intrazisternal behandelt.

4 - 5 Stunden nach der Applikation wurden die Kühe unruhig und es stellte sich starkes Muskelzittern ein. Fressen und Wiederkauen wurden völlig eingestellt. Bei der rektalen Temperaturmessung konnten $39,6^{\circ}\text{C}$, $40,0^{\circ}\text{C}$ und $40,1^{\circ}\text{C}$ gemessen werden. Diese Allgemeinsymptome hielten 1 bis 2 Stunden an. Anschließend waren Temperatur, Futteraufnahme und Rumination

wieder ungestört. Die grobsinnliche Milchuntersuchung erbrachte am 1. Tag ein milchig-grießeliges Sekret. Nachdem es einige Zeit im Reagenzglas gestanden war, zeigte sich die Rahmschicht als feingrießeliger Pfropf, in der Mitte ein fast wässriges Sekret und darunter ein dicker grobflockiger Bodensatz.

Unter dem Mikroskop zeigte sich, daß die Veränderungen aus Zelldetritus und Gewebstrümmern bestanden, während das wässrige Sekret nur vereinzelt Zellen aufwies.

Die grobsinnlichen Veränderungen konnten 3 Tage lang nachgewiesen werden. Am 4. Tag konnte man erstmals von grobsinnlich unveränderter Milch sprechen. Erst von diesem Zeitpunkt an waren die Zellen im mikroskopischen Präparat gleichmäßig verteilt und dadurch eine sinnvolle Zellzählung möglich.

Der Schalmtest zeigte bis zum 4. Tag einheitlich bei allen Vierteln einen Wert von +++ an. An den nächsten beiden Tagen schwankten die Schalmreaktionen zwischen ++ und +++. Am 6. Tag waren die meisten Werte auf + zurückgegangen. Zwischen dem 10. und 13. Tag wurden die ersten negativen Schalmresultate ermittelt. Die Leukozytenzahlen waren bis

zum 3. Tag im unzählbaren Bereich. Sehr unterschiedlich (siehe Abb. 15 - 17) gingen die Leukozytenzahlen zurück, hatten aber, abgesehen von einigen kleinen Anstiegen, immer fallende Tendenz. Zwischen dem 10. und 13. Tag waren erstmals keine Leukozyten mehr nachzuweisen.

Die Milchleistung sank am ersten Tag nach der Behandlung pro Kuh und Tag um 4 bis 5 kg ab, stieg an den folgenden Tagen wieder an, erreichte aber die volle Höhe nicht mehr.

Die bakteriologische Milchuntersuchung blieb bis zum 9. Tag negativ. Am elften Tag waren von den 12 behandelten Vierteln 3 Viertel mit Mikrokokken, Streptokokken und Staphylokokken infiziert.

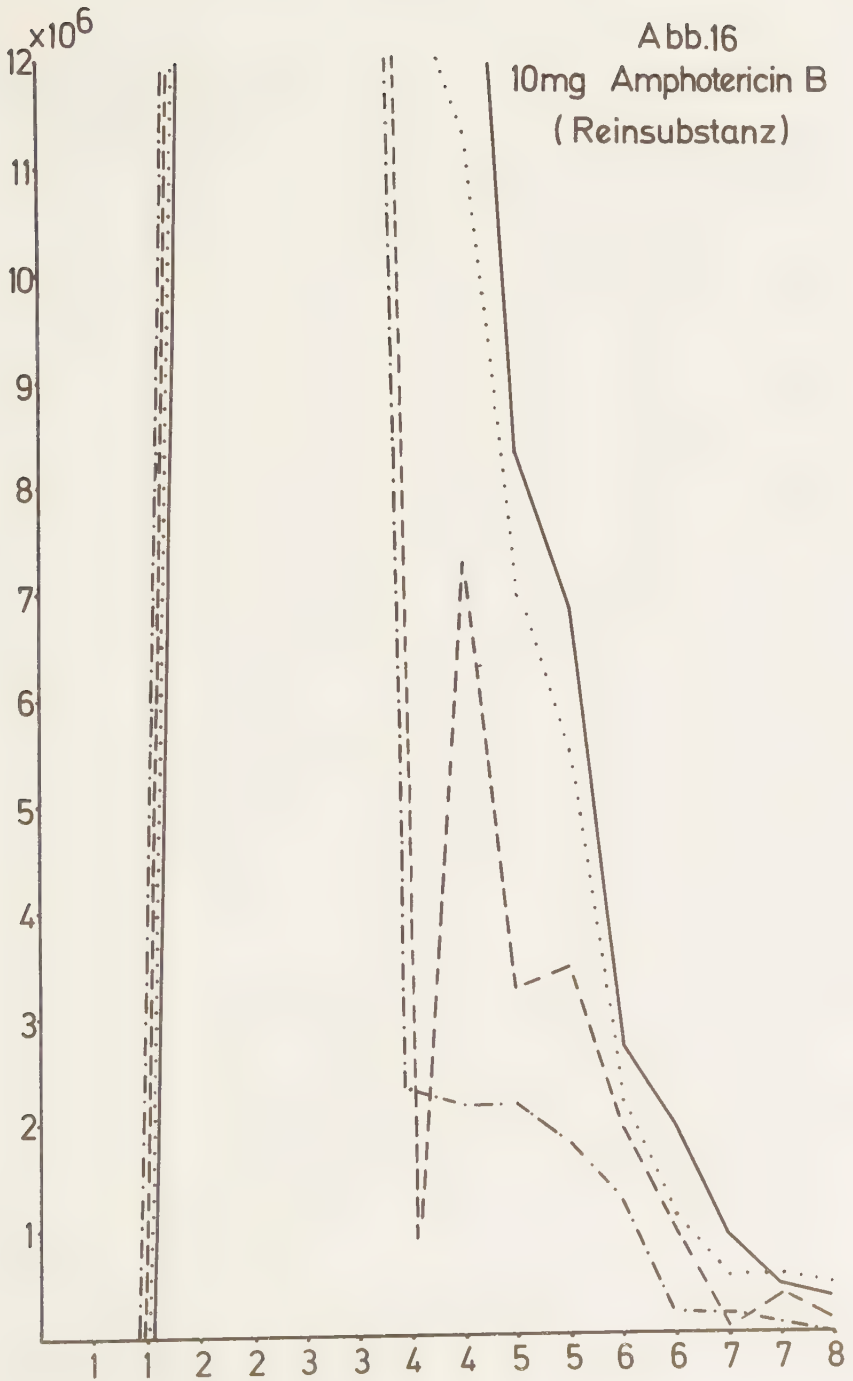
Auf Grund der überaus großen Reizung des Eutergewebes mit den klinischen Allgemeinsymptomen und aus der Erfahrung mit Nystatin wurde auf weitere Versuche mit höherer Dosierung verzichtet.

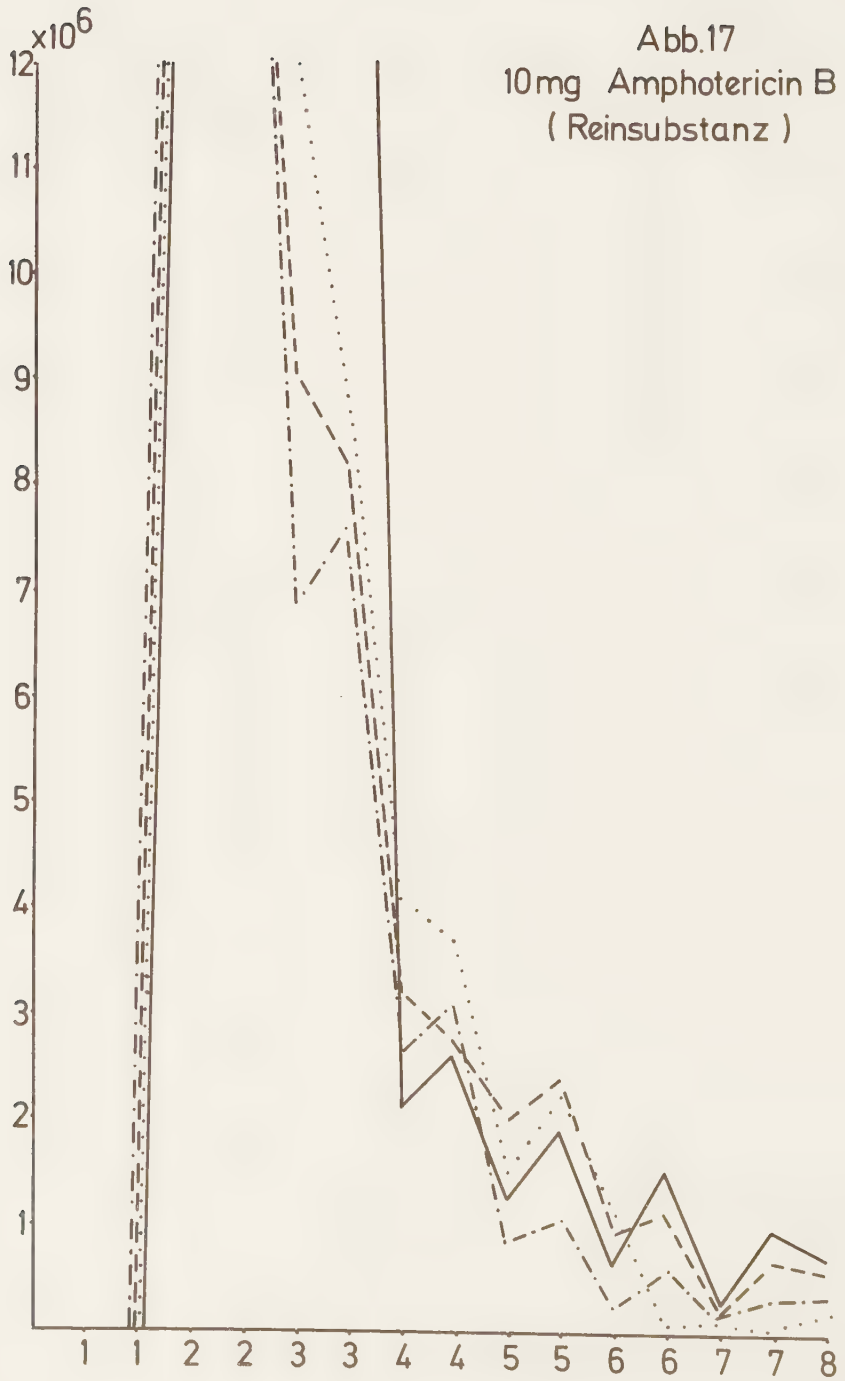
Abb.15
10mg Amphotericin B
(Reinsubstanz)



Abb.16

10mg Amphotericin B
(Reinsubstanz)





4.4. Pimaricin

Pimaricin wurde 1955 von STRUYK u.a. aus einem Filtrat von *Streptomyces natalensis* in Holland extrahiert. Dieser Stamm wurde in Pietermaritzburg in Südafrika, woraus der Name abgeleitet wurde, gefunden (FEGELER u.a. (1966)).

Pimaricin gehört zur Gruppe der Polyene und ist chemisch gesehen ein Tetraen, wie auch Nystatin und Amphotericin A. Es ist eine farblose, lichtempfindliche Substanz, die in höheren Alkoholen, Äthern, Estern und Kohlenwasserstoffen nur schwer löslich ist. Die besten Lösungsmittel sind Pyridin, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon-L und methanolische Salzsäure oder Natronlauge. Die beiden letzten Lösungen inaktivieren jedoch schnell die Substanz. In der pulverisierten Form behält Pimaricin seine Wirksamkeit bei Zimmertemperatur mehrere Jahre. Als Lösung oder Suspension behält es seine Aktivität bei pH 5 - 7 über mehrere Wochen.

Die in vitro-Hemmwerte liegen für Pimaricin zwischen 1 - 12 µg/ml. Wirksam ist es gegenüber *Candida albicans* und anderen Candidaarten, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, Trichophyton- und Mikrosporon-Typen, *Coccidioides immitis*. Bei oraler Gabe ist es praktisch unwirksam.

Für die eigenen Versuche stand eine Reinsubstanz Pimaricin 100 v.H. mikronisiert, Akt. 843 E/mg der Firma Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riss, zur Verfügung.

Für den 1. Versuch (Abb. 18 - 20) wurde unter Berücksichtigung des Milchfaktors eine Dosierung von 10 mg pro Euterviertel gewählt. 10 mg Reinsubstanz wurden mit dem Homogenisator in 10 ml Salbengrundlage 5W eingemischt und damit 3 Kühe auf 12 Euterviertel intrazisternal behandelt.

Die grobsinnliche Milchuntersuchung ergab nach der Behandlung keine Veränderung und auch die Tagesmilchmenge blieb gleich hoch. Die Reizung der Euterviertel fiel gering aus. Das am stärksten gereizte Viertel erreichte am 1. Tag nach der Applikation eine Leukozytenzahl von $0,75 \times 10^6/\text{ml}$ bei einem Schalmtest von ++. Die Schalmwerte der anderen Viertel bewegten sich zwischen - und $+$. Am 2. Behandlungstag lag der Maximalwert bei $0,3 \times 10^6$ Leukozyten/ml und der Schalmtest zeigte bei 5 Vierteln einen negativen Wert, bei 7 Vierteln einen $+$ wert. Am 4. Tag waren 9 Viertel Schalm - und 3 Viertel $+$.

Die bakteriologische Untersuchung ergab durchwegs negative Befunde.

Im 2. Versuch (Abb. 21 - 24) wurde die Dosierung auf 50 mg Pimaricin pro Euterviertel, eingemischt in 10 ml Salbengrundlage 5W erhöht. 4 Kühe wurden auf 14 Vierteln intrazisternal behandelt. Die grobsinnliche Milchuntersuchung zeigte bei 3 Vierteln einer Kuh nach der Filterung der Milch, einen feingrießeligen Rückstand auf dem Filterpapier, bei den anderen Versuchstieren keine Veränderungen. Bei der Betrachtung im Mikroskop bestand dieser Rückstand nur aus Zellen. Die gleichzeitig durchgeführte bakteriologische Untersuchung erbrachte ein negatives Ergebnis. Die Tagesmilchleistung der einzelnen Kühe differierte nur im physiologischen Schwankungsbereich.

Die stärkste Reizung des Eutergewebes lag bei allen 14 Vierteln im Morgengemelk des 1. Tages nach der Behandlung vor. Die Werte schwankten dabei zwischen $2,1 \times 10^6$ und $8,9 \times 10^6$ Leukozyten/ml. Schon das Nachmittagsgemelk des 1. Tages ergab eine deutliche Verminderung der Leukozytenzahl. Das Nachmittagsgemelk des 2. Tages ergab keinen Wert mehr, der über $0,6 \times 10^6$ Leukozyten/ml lag. Nach 4 Tagen waren im mikroskopischen Präparat keine Leukozyten mehr zu finden.

Der Schalmtest war am 1. Tag nach der Behandlung bei allen

Vierteln +++, sank aber schon am 2. Tag auf + ab und war am 4. Tag auf allen Vierteln wieder negativ.

Da sich das Pimaricin in den beiden ersten Versuchen, im Vergleich zu den beiden anderen Tetraenen, Nystatin und Amphotericin B, als relativ gut verträglich erwies, wurde im 3. Versuch (Abb. 25 - 27) die Dosierung für Pimaricin auf 100 mg pro Euterviertel in 10 ml Salbengrundlage 5W erhöht. Die Behandlung wurde an 3 Kühen in allen 12 Vierteln vorgenommen.

Beim 1. Morgengemelk schien das Milchsekret grobsinnlich etwas wässriger als normal zu sein, zeigte aber auf dem Filterpapier keinen Rückstand. Im Nachmittagsgemelk waren dann deutlich feine Flocken erkennbar, die sich nach mehrstündigem Stehen als leichter Bodensatz im Reagenzglas ablagerten.

Die Tagesmilchmenge sank pro Tier und Tag um ca. 2 kg ab, erreichte aber nach 4 bis 6 Tagen wieder die Ausgangswerte. Dieser Versuch zeigte bei allen 12 Vierteln die höchsten Leukozytenzahlen erst im Nachmittagsgemelk des 1. Tages. Die Maximalwerte der einzelnen Viertel lagen

zwischen $3,4 \times 10^6$ und 15×10^6 Leukozyten/ml. Wie schon im vorherigen Versuch sanken auch hier die Leukozytenwerte rasch ab. Am 4. Tag waren in keinem der Viertel mehr als $0,3 \times 10^6$ L/ml nachzuweisen. Zwischen dem 5. und 6. Tag wurden die Nullwerte erreicht.

Die Schalmreaktion war am 1. Behandlungstag bei allen Vierteln +++ und sank wie in den vorherigen Versuchen gleichmäßig ab und war zwischen dem 5. und 6. Tag negativ.

Die bakteriologische Untersuchung erbrachte immer negative Ergebnisse.

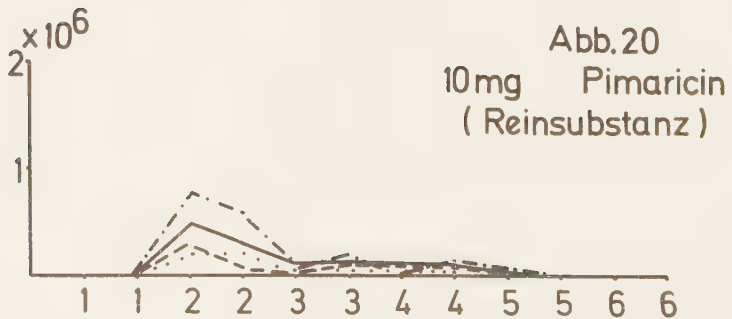
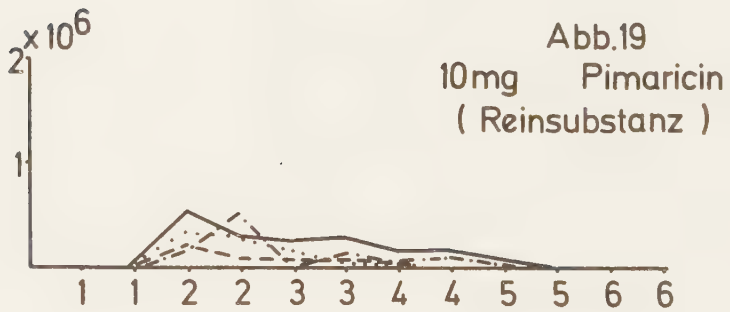
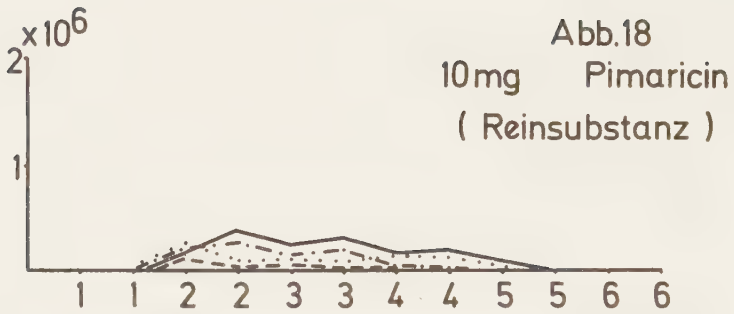
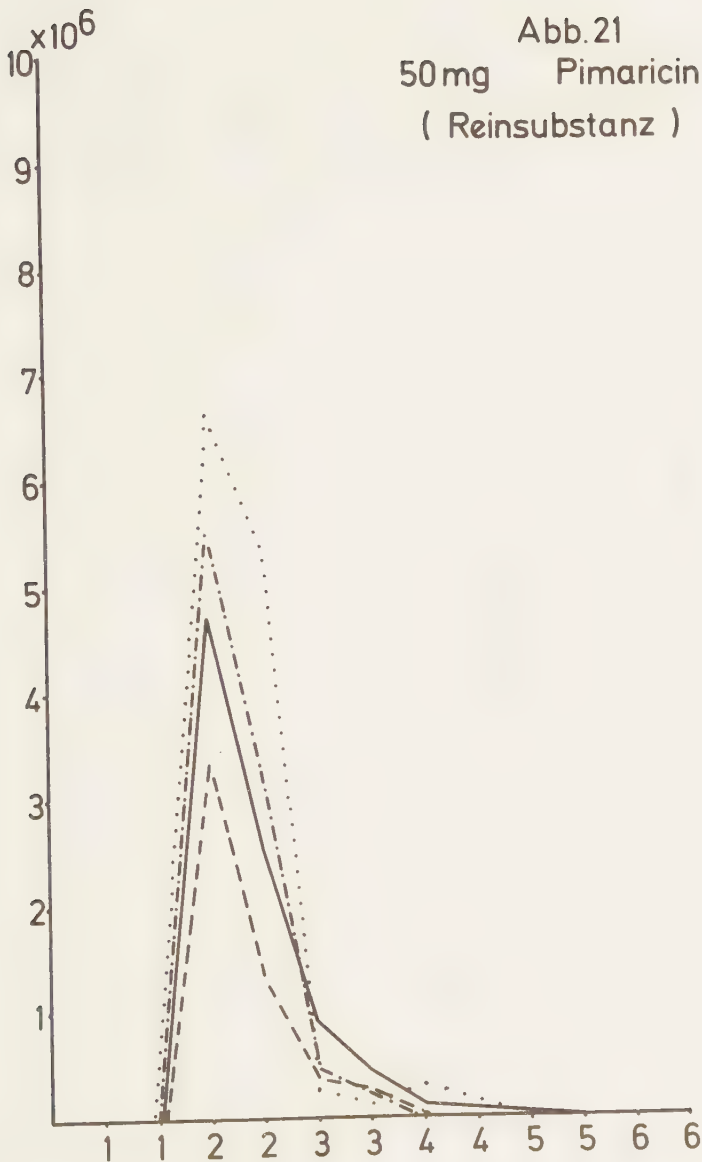
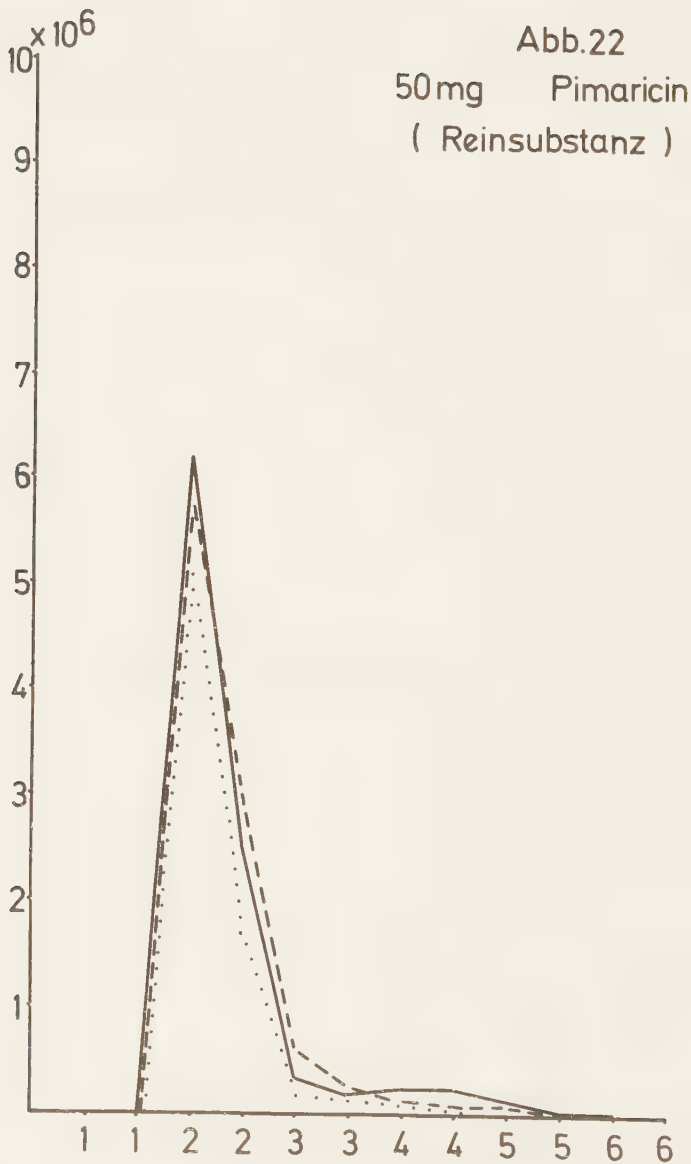
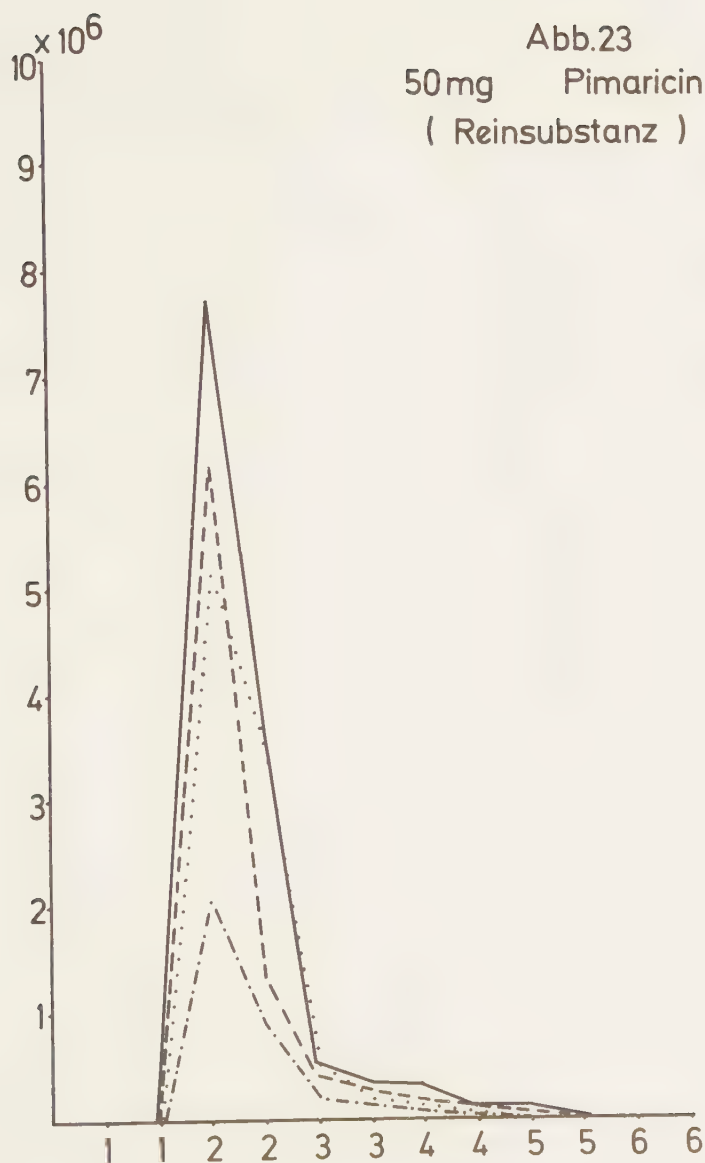


Abb.21
50 mg Pimaricin
(Reinsubstanz)







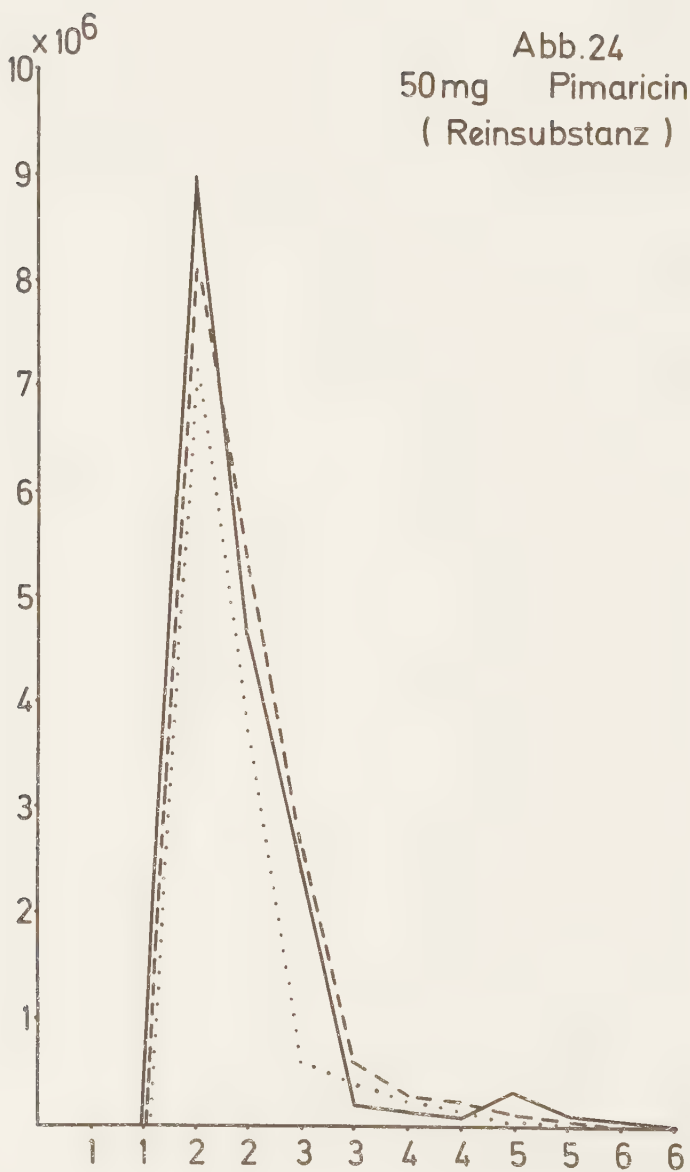


Abb.25

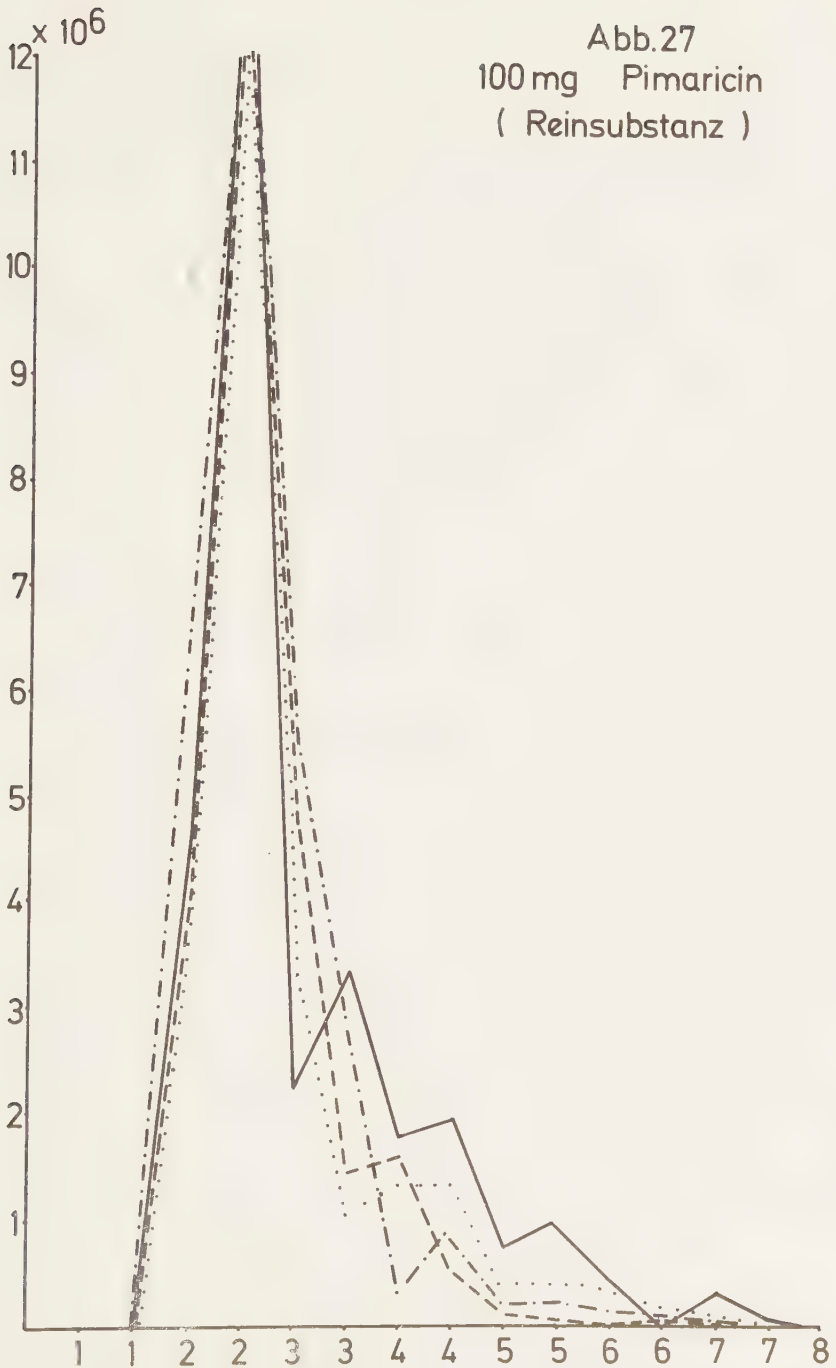
100 mg Pimaricin
(Reinsubstanz)



Abb.26
100 mg Pimaricin
(Reinsubstanz)



Abb.27
100 mg Pimaricin
(Reinsubstanz)



4.5. Clotrimazol

Clotrimazol ist die chem. Kurzbezeichnung für 1-(o-chlor-a, a-diphenyl-benzyl)-imidazolyl. Das Molekulargewicht beträgt 344,8. In diesen Versuchen wurde das Präparat Canesten^R der Fa. Bayer verwendet, das entweder in 20 ml indifferentem Lösungsmittel oder in 20,0 g indifferenten Salbengrundlage 0,2 g 1-(o-chlor-a,a-diphenyl-benzyl)-imidazolyl enthält. Clotrimazol ist eine geruchlose, weiße, kristalline Substanz mit dem Schmelzpunkt 141⁰ - 143⁰C. Sie ist praktisch unlöslich in wasser, gering löslich in Äther, löslich in Tetrachlorkohlenstoff und leicht löslich in Äthanol und Chloroform.

Die MHK (minimale Hemmkonzentration) in ug/ml beträgt für die wichtigsten Hefen:

<i>Candida albicans</i>	0,02 - 1 - 4
<i>C. krusei, tropicalis</i>	1
<i>C. utilis, parapsilosis</i>	1
<i>C. pseudotropicalis</i>	0,08-0, 1-0,5
<i>Torulopsis glabrata</i>	1 - 4 - 12
<i>Rhodotorula rubra</i>	1

Clotrimazol wirkt in Konzentrationen bis 10 ug/ml primär fungistatisch. Mit Konzentrationen von 10 - 20 ug/ml kann partiell eine fungizide Wirkung erreicht werden.

Für den ersten Versuch (Abb. 28 - 29) wurde eine Dosierung von 10 mg Canesten pro Euterviertel gewählt. 1 ml Canestenlösung wurde in 9 ml Salbengrundlage 5w gegeben und mit dem Homogenisator eingemischt. Mit dieser Dosierung wurden 4 Kühe auf je 2 Eutervierteln(A - D) intrazisternal behandelt.

Bei keiner Kuh war eine grobsinnliche Veränderung der Milch und kein Absinken der Milchleistung zu verzeichnen.

Die gute Verträglichkeit konnte bei der mikroskopischen Zellzählung bestätigt werden. Der höchste wert eines Viertels lag bei $0,75 \times 10^6$ Leukozyten/ml und wurde im Nachmittagsmelk des 1. Tages nach der Behandlung festgestellt.

Der Schalmtest zeigte am 1. Tag bei 5 Vierteln $+$, bei 3 Vierteln + Reaktionen an. Am 2. Tag zeigten alle Viertel $+$ werte; am 3. Tag waren 4 Viertel $+$ und 4 Viertel -. Am 4. Tag waren die Nullwerte erreicht.

Die bakteriologische Milchuntersuchung brachte nur negative Ergebnisse.

Im 2. Versuch (Abb. 30 - 33) wurde die Dosierung auf 50 mg Canesten pro Euterviertel erhöht. 5 ml Canestenlösung wurden in 5 ml Salbengrundlage 5W eingebracht und in 16 Euterviertel von 4 Kühen appliziert. Die grobsinnliche Milchuntersuchung und die Tagesmilchleistung zeigten keinerlei Veränderungen.

Die stärkste Euterreizung konnte bei fast allen Vierteln im 1. Nachmittagsgemelk nach der Behandlung festgestellt werden. Der höchste Wert lag hier bei $3,6 \times 10^6$ Leukozyten/ml. Am 3. Tag lag der Maximalwert bei $0,375 \times 10^6$ L/ml. Im Nachmittagsgemelk des 5. Tages waren keine Leukozyten mehr nachzuweisen.

Der Schalmtest erbrachte am 1. Tag sehr unterschiedliche Ergebnisse. 3 Viertel lagen bei +++, 6 Viertel bei ++, 7 Viertel bei +. Bis zum 3. Tag waren alle Viertel auf + Werte zurückgegangen. Zwischen 4. und 5. Tag wurden die Nullwerte erreicht. Ein Viertel wurde am 2. Tag mit Streptokokken infiziert, und fiel für die weiteren Untersuchungen aus. Am

6. Tag konnten in einem Viertel Mikrokokken nachgewiesen werden, was für den Versuch ohne Bedeutung war.

Im 3. Versuch (Abb. 34 - 37) wurde sowohl die Dosierung auf 100 mg Clotrimazol, wie auch die zu applizierende Menge (10 ml Canestenlösung + 10 ml Salbengrundlage 5W) auf 20 ml pro Euterviertel erhöht.

Milchmenge und Milchsekret zeigten bei der grobsinnlichen Untersuchung keine Veränderungen.

Die stärkste Reizung trat auch hier am 1. Tag nach der Behandlung auf und erreichte als Maximalwert eines Viertels $5,8 \times 10^6$ L/ml. Neben der starken Streuung der Leukozytenwerte der einzelnen Viertel fällt bei diesem Versuch auf, daß am 2. Tag im Nachmittagsgemelk bei 10 Vierteln ein nochmaliger Leukozytenanstieg zu verzeichnen war, dessen Ursache nicht zu ergründen war. Zwischen 6. und 8. Tag verschwanden die Leukozyten aus dem Milchsekret. Der Schalmtest ergab am 1. Tag 8 Viertel +++ und 8 Viertel ++. Im Nachmittagsgemelk des 2. Tages zeigten 7 Viertel höhere Schalmwerte als im Frühgemelk, analog zu den steigenden Leukozytenzahlen. Dann sanken die Schalmerngebnisse ständig ab und erreichten zwischen 6. und 7. Tag die Nullwerte.

Bei der bakteriologischen Untersuchung wurden am 2. Tag nach der Behandlung in einem Viertel Staphylokokken nachgewiesen, obwohl Canesten eine hemmende Wirkung auf Staphylokokken haben soll.

Im 4. Versuch (Abb. 38 - 41) wurden 200 mg Clotrimazol ohne Salbengrundlage 5W pro Euterviertel verwendet. 3 Kühen wurde 20 ml Canestenlösung ins A und D-Viertel, 3 anderen Kühen 20 g Canestencreme ins B und C-Viertel appliziert.

Die grobsinnliche Milchuntersuchung erbrachte während der ersten beiden Tage nach der Behandlung mit der Canestenlösung keine Veränderungen. Am 3. Tag wurde beim Melken eine Verhärtung der behandelten Viertel festgestellt. Im normal aussehenden Milchsekret befanden sich bis erbsengroße rötlichbraune Gewebstrümmen. Diese Gewebsfetzen konnten über vier Melkzeiten hinweg nachgewiesen werden.

Mit der Canestencreme behandelte Viertel zeigten am 1. Tag leicht grieselig bis flockige Rückstände auf dem Filterpapier. Das Eutergewebe blieb während des gesamten Versuchs weich und es konnten keine Gewebefetzen nachgewiesen werden.

Die Leukozytenzahlen stiegen beim Versuch mit der

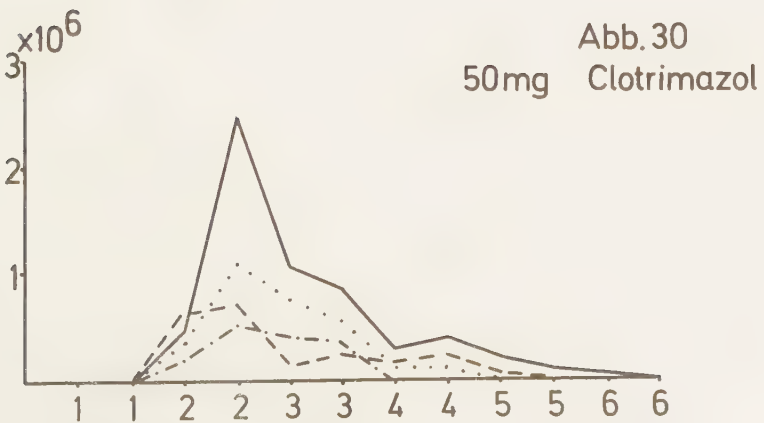
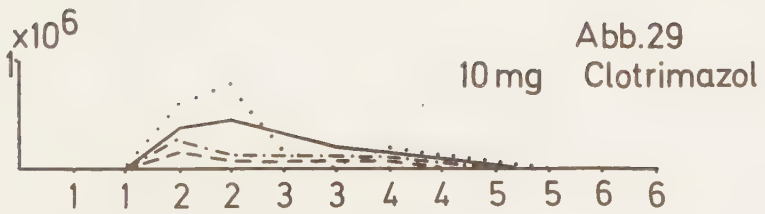
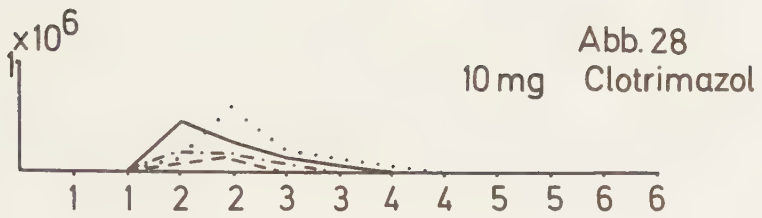
Canestenlösung bei den einzelnen Vierteln sehr verschieden hoch an (Höchstwert $5,2 \times 10^6$ L/ml, niedrigster Wert $1,1 \times 10^6$ L/ml). Nach einem kurzen Abfall der Leukozytenzahlen stiegen sie nach dem 3. Tag noch einmal an; bei 2 Vierteln sogar höher als beim 1. Anstieg (Höchstwert $6,4 \times 10^6$ L/ml). Ab dem 8. Tag waren keine Leukozyten mehr nachweisbar.

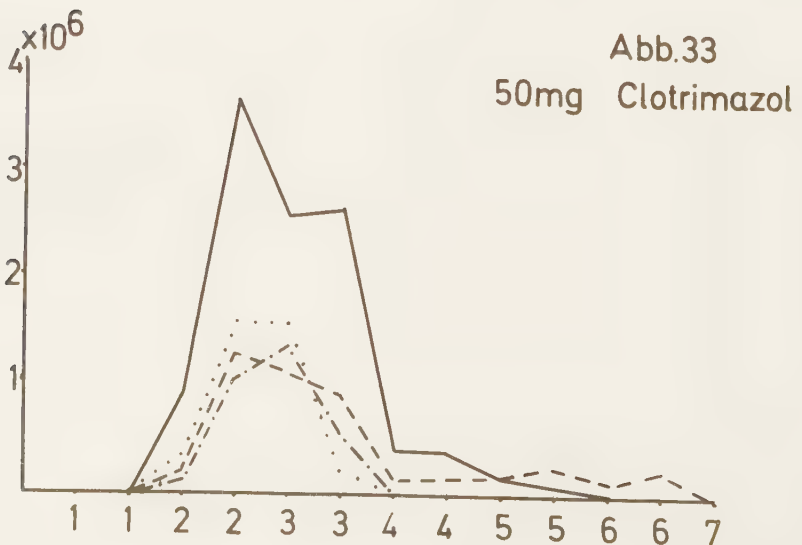
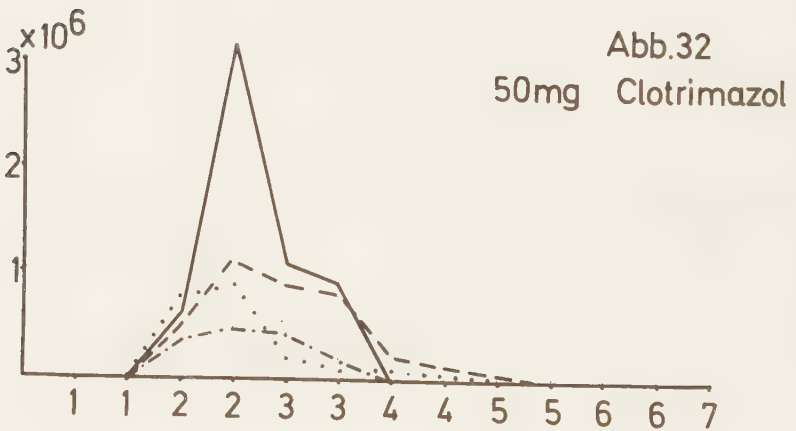
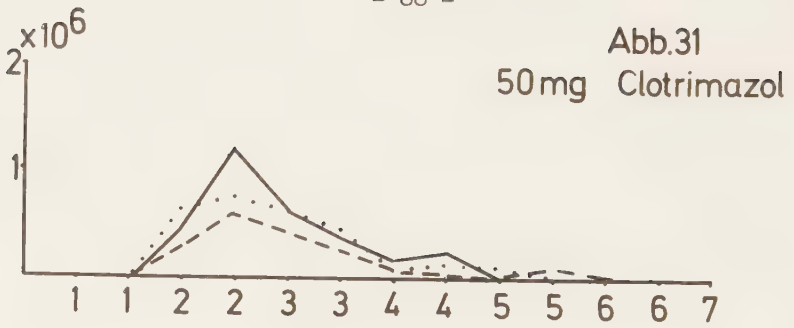
Beim Versuch mit der Canestencreme stiegen die Leukozytenzahlen am 1. Tag sprunghaft an (Höchstwert 12×10^6 L/ml), sanken am 2. Tag wieder schnell ab und hatten auch nur einen geringfügigen 2. Anstieg zu verzeichnen. Schon am 4. Tag konnten in 3 Vierteln keine Leukozyten mehr nachgewiesen werden. Am 7. Tag hatten alle Viertel den Nullwert erreicht.

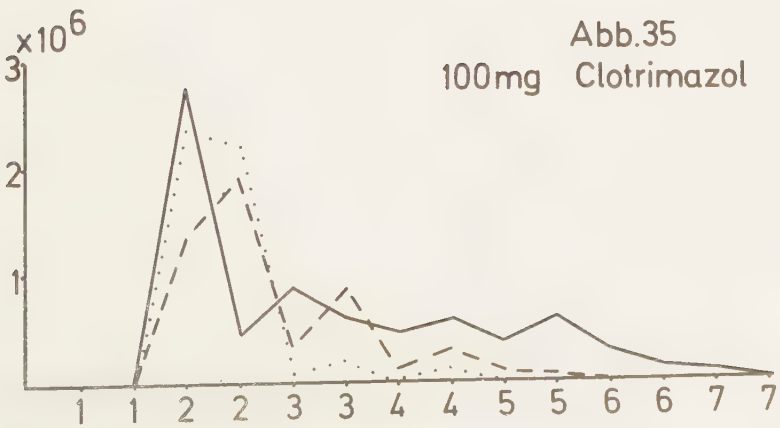
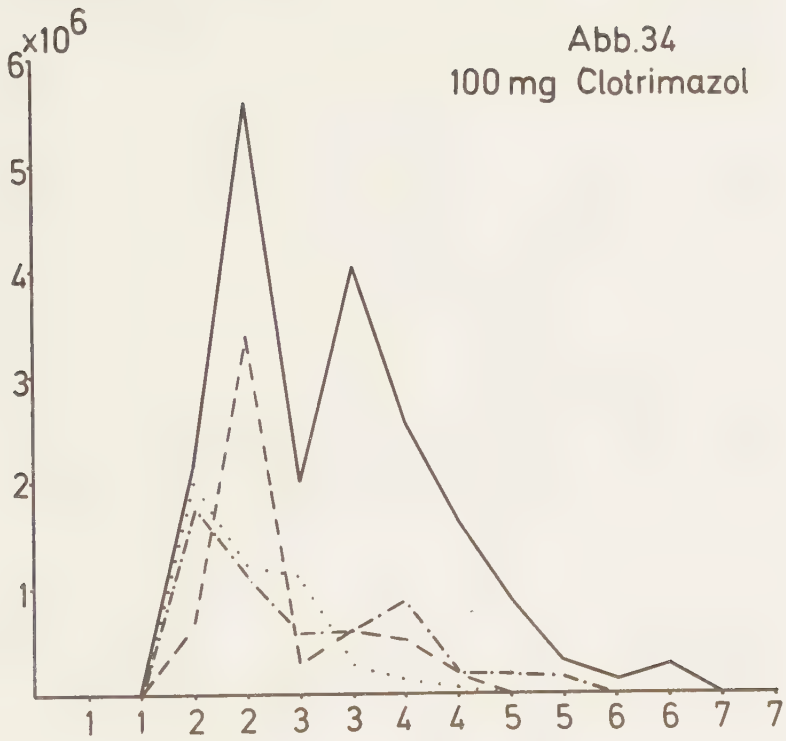
Die Schalmwerte der einzelnen Viertel während einer Melkzeit reagierten auch bei diesem Versuch völlig unterschiedlich. (Canestenlösung 1. Nachmittagsgemelk 2 Viertel +++; 2 Viertel ++; 2 Viertel +)
(Canestencreme 1. Nachmittagsgemelk 4 Viertel ++; 2 Viertel +)
Die Schalmwerte stiegen und sanken mit den Leukozytenzahlen und erreichten zwischen 8. und 9. Tag die Nullwerte.

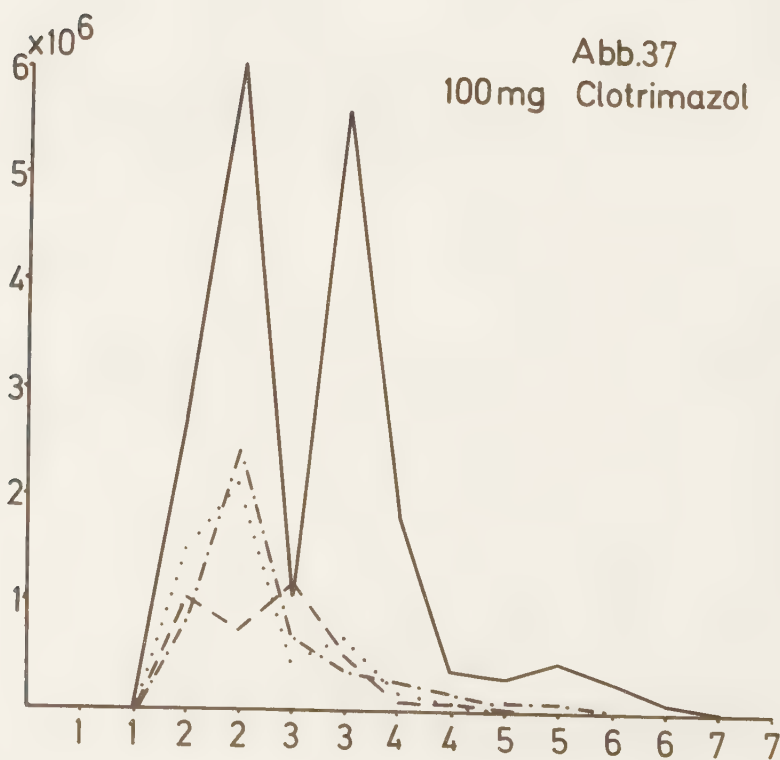
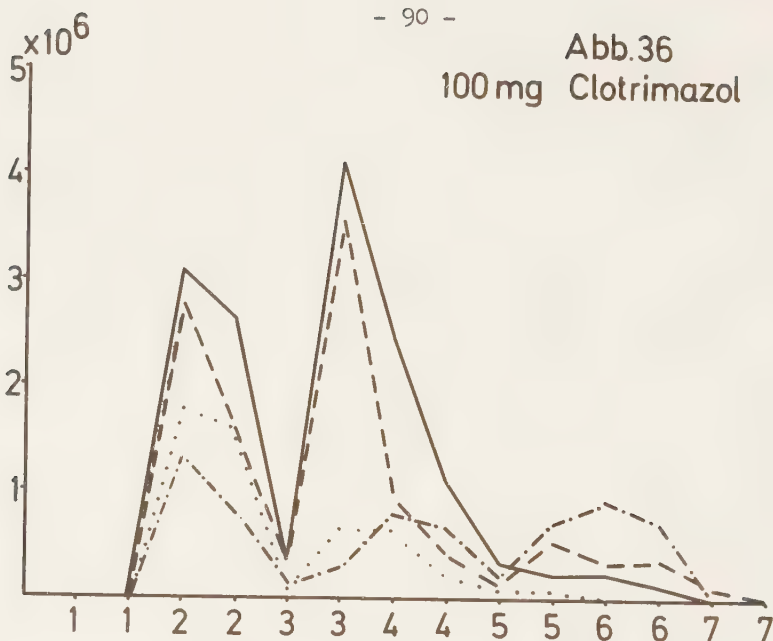
Die Tagesmilchmenge nahm für Creme und Lösung gleich,
um ca. 1 - 2 kg ab.

Die bakteriologische Untersuchung zeigte bei einem Viertel
am 9. Tag nach der Behandlung Streptokokken an.









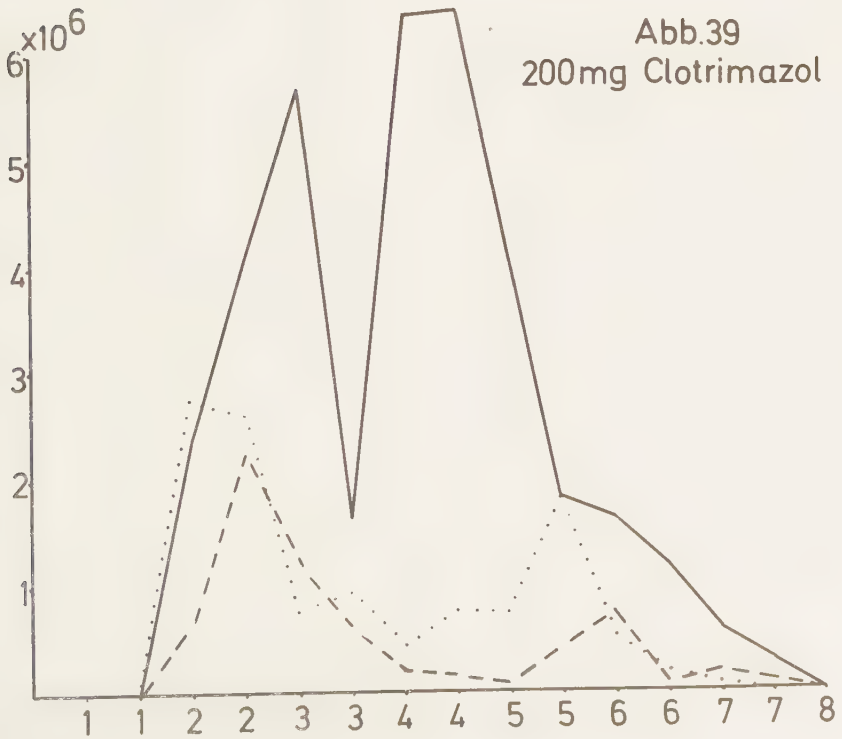
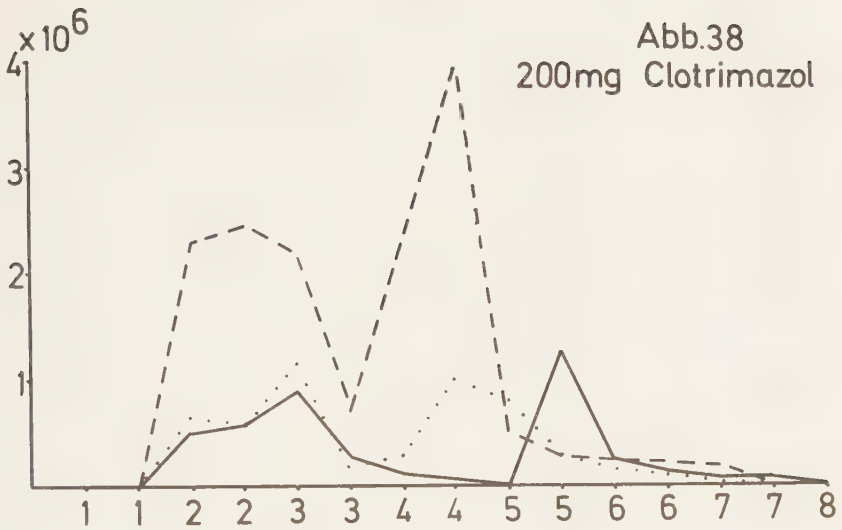
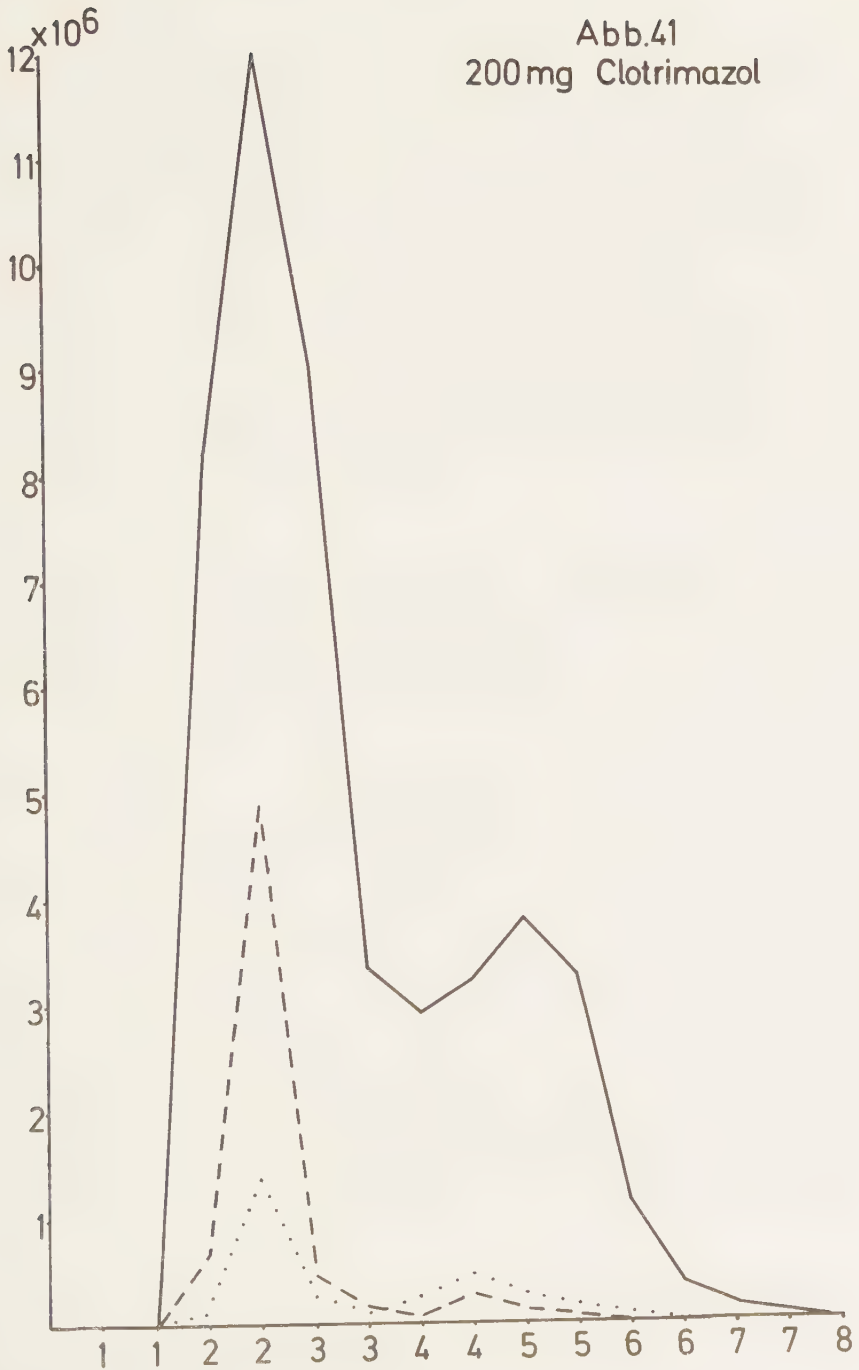


Abb.40
200mg Clotrimazol



Abb.41
200mg Clotrimazol



4.6. ASD 1195

ASD 1195 ist ein Nitrofuran, also ein synthetisches Chemotherapeuticum, mit dem chemischen Namen 4-(5-Nitro-2-furyl)-6-(2-pyrido)-2-(1H)-pyridon.

ASD 1195 ist ein gelbes, geruchloses Pulver, das als freie organische Base vorliegt, in Wasser unlöslich ist, ein Molekulargewicht von 283,25 hat und einen Schmelzpunkt bei 300°C.

Die Wirksamkeit des Chemotherapeutikums liegt nicht nur auf bakteriellem, sondern auch auf mykotischem Sektor. Die Substanz der Firma Boehringer stand in sechs verschiedenen Vehikeln zur Verfügung:

1. in Erdnußöl
2. in Dibutyladipat
3. in Sesamöl
4. in Aethyloleat
5. in Miglyol
6. in Paraffinöl

Jedes der sechs Vehikel wurde an acht gesunden Euter-
vierteln in einer Dosierung von 5 ml pro Viertel auf seine

Verträglichkeit untersucht. Alle Trägerstoffe erwiesen sich in ihrer Reizwirkung als sehr unterschiedlich. Während einige der Euterviertel nach der Behandlung einen Maximalwert von $0,2 \times 10^6$ L/ml und $0,5 \times 10^6$ L/ml aufwiesen, lagen andere Viertelgemelksproben mit demselben Vehikel bei Werten von 1×10^6 L/ml und 3×10^6 L/ml. Die geringste Reizwirkung des Eutergewebes mit der kleinsten Streuung der Zellwerte wiesen Miglyol, Aethyloleat und Dibutyladipat auf, mit denen die Versuche dann auch durchgeführt wurden.

Für den ersten Versuch (Abb. 42 - 45) mit dem Nitrofuranderivat wurde eine Dosierung von 100 mg ASD 1195 pro Euterviertel gewählt und nach dem Nachmittagsmelken 4 Kühen in insgesamt 14 Viertel appliziert.

Die grobsinnliche Milchuntersuchung erbrachte am 1. Tag nach der Behandlung normales Milchsekret, das stark gelb von Medikamentrückständen eingefärbt war. Diese gelbe Verfärbung war drei Tage lang nachweisbar.

Die Tagesmilchmenge blieb während des Versuchs unverändert. Die Leukozytenzahlen stiegen bei diesem Versuch auf maximal $4,7 \times 10^5$ /ml an und waren nach 5 Tagen wieder am Nullwert angekommen. Auffallend war, daß bei sechs Vierteln

nach einem Abfall der Leukozytenzahlen am nächsten Tag ein nochmaliger Anstieg registriert werden konnte, für den keine Erklärung gefunden wurde.

Der Schalmtest war bei 10 der behandelten Viertel mindestens während einer Melkzeit +++, bei den restlichen 4 Vierteln mindestens einmal ++. Zwischen dem 5. und 6. Tag wurden negative Schalmergebnisse registriert.

Die bakteriologische Untersuchung lieferte den ganzen Versuch über nur negative Befunde.

Im 2. Versuch (Abb. 46 - 49) wurden 4 Kühen in alle 16 Euterviertel 2 x 100 mg ASD 1195 im Abstand von 24 Stunden intrazisternal appliziert.

Die grobsinnliche Milchuntersuchung brachte hier, wie schon im 1. Versuch, ein milchiges Sekret, das durch Substanzrückstände gelb eingefärbt war. Nach Stehenlassen im Reagenzglas sah man diese Rückstände als gelben Niederschlag im Rahmpfropf und auch als leichten Bodensatz.

Die Tagesmilchleistung blieb unbeeinflusst.

Die Reizzustände der einzelnen Viertel fielen verschieden aus. 4 Viertel zeigten nach der ersten Applikation Leukozytenzahlen bis 4×10^6 /ml, waren aber durch die zweite Behandlung nicht mehr stärker zu reizen. 5 Viertel waren nach der ersten Applikation fast nicht gereizt und erreichten dabei nur Werte von $0,5 \times 10^6$ L/ml. Nach der Wiederholungsbehandlung zeigte sich dann aber ein deutlicher Leukozytenanstieg auf Werte bis 4×10^6 L/ml. Die restlichen 7 Viertel hatten schon in der ersten Morgengemelksprobe einen deutlichen Leukozytenanstieg zu verzeichnen, der im Nachmittagsgemelk schon wieder abgesunken war, nach der zweiten Behandlung aber nochmals deutlich stieg. Dabei lag bei 3 Viertel der zweite Wert höher als der erste. Alle Viertel zeigten nach 5 - 6 Tagen keine Leukozyten mehr in der Milch. Der Schalmtest war bei allen Vierteln mindestens während einer Melkzeit +++. Zwischen 5. und 6. Tag wurden negative Schalmwerte bestimmt.

Die bakteriologische Auswertung ergab nur negative Befunde.

Im dritten Versuch (Abb. 50 - 53) wurden 200 mg ASD 1195 in 16 Euterviertel appliziert. Die Medikamentrückstände waren bei diesem Versuch 5 Tage lang grobsinnlich im Rahmpfropf und als leichter Bodensatz zu sehen.

Erstmalig in dieser Versuchsreihe war ein Rückgang der Tagesmilchleistung von 1 - 2 kg während der ersten beiden Melkperioden zu beobachten.

Die Euterreizung fiel auch bei diesem Versuch recht unterschiedlich aus. Die geringste Reizung zeigte ein Viertel mit einem Höchstwert von $1,8 \times 10^6$ Leukozyten/ml während des gesamten Versuchs. Die stärkste Reizung wies dagegen ein Viertel mit $11,5 \times 10^6$ L/ml auf. Auffällig bei diesem Versuch, daß am 2. Tag im Nachmittagsgemelk ein nochmaliger Anstieg der Leukozytenwerte zu verzeichnen war. Danach gingen die Zellzahlen kontinuierlich zurück und erreichten zwischen 6. und 7. Tag nach Versuchsbeginn die Nullwerte.

Die Schalmerngebnisse des 1. Tages waren in jedem Viertel entweder im Früh- oder im Nachmittagsgemelk +++. Am 2. Tag waren 7 Viertel +++, 8 Viertel ++ und ein Viertel +. Der 3. Tag zeigte noch 4 Schalm ++ Viertel. Bis zum 6. Tag hatten alle Viertel negative Schalmerngebnisse erreicht.

Bei der bakteriologischen Untersuchung konnten keine Keime festgestellt werden.

Der vierte Versuch der Nitrofuranreihe (Abb. 54 - 56) wurde mit 400 mg ASD 1195 pro Euterviertel durchgeführt. Diese Dosis wurde 3 Kühen in 12 Euterviertel infundiert.

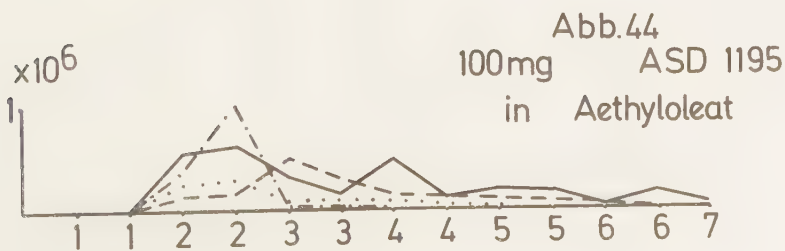
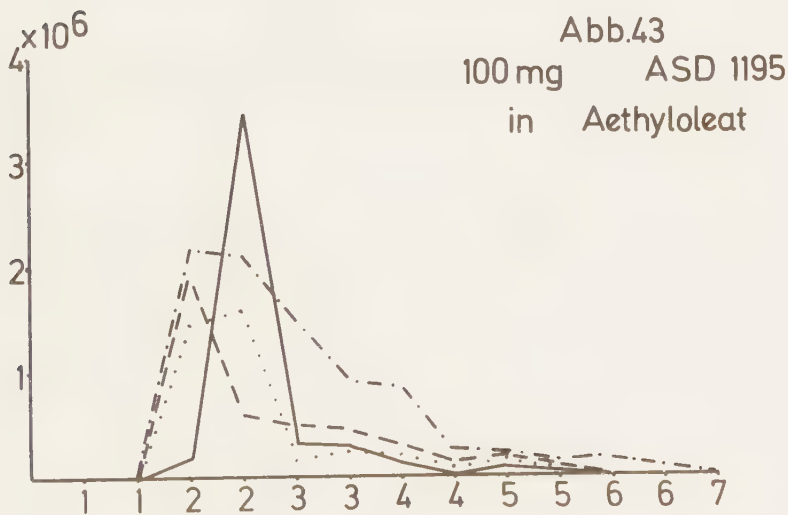
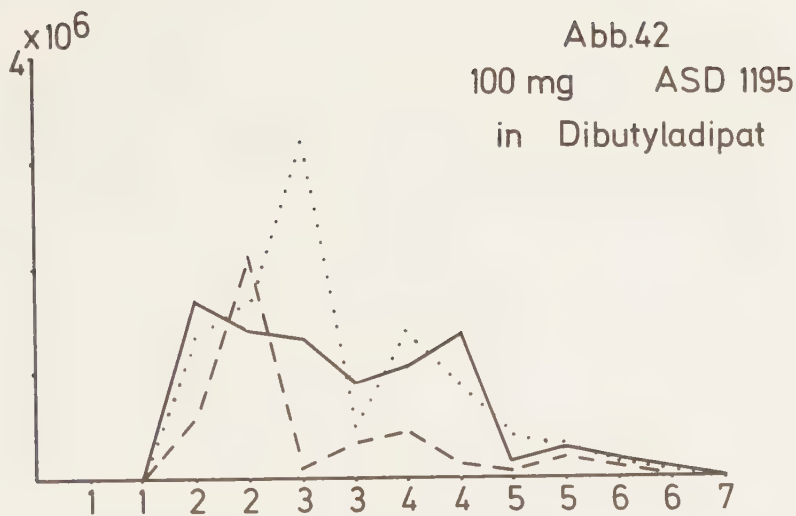
Grobsinnliche Veränderungen konnten auch bei diesem Versuch nicht festgestellt werden. Die Gelbverfärbung der Milch durch die Medikamentrückstände konnte 6 Tage lang mit bloßem Auge nachgewiesen werden.

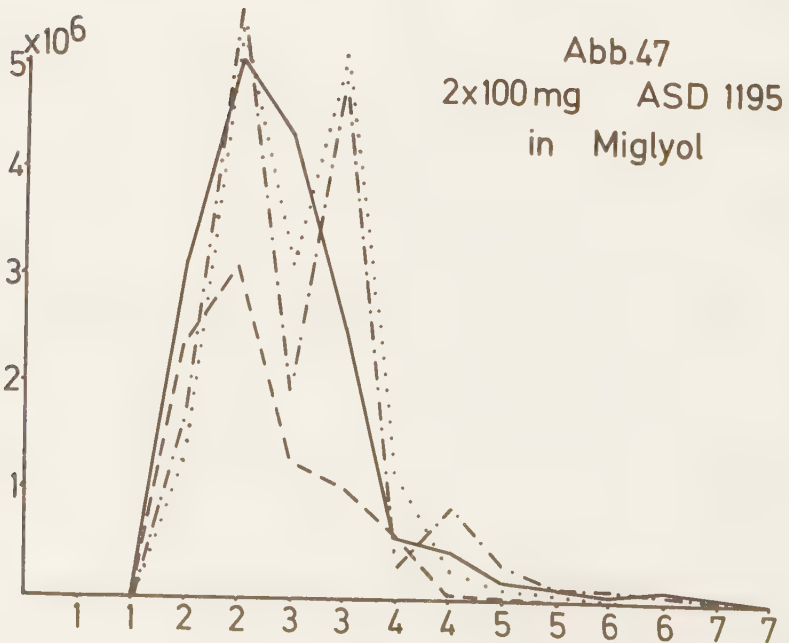
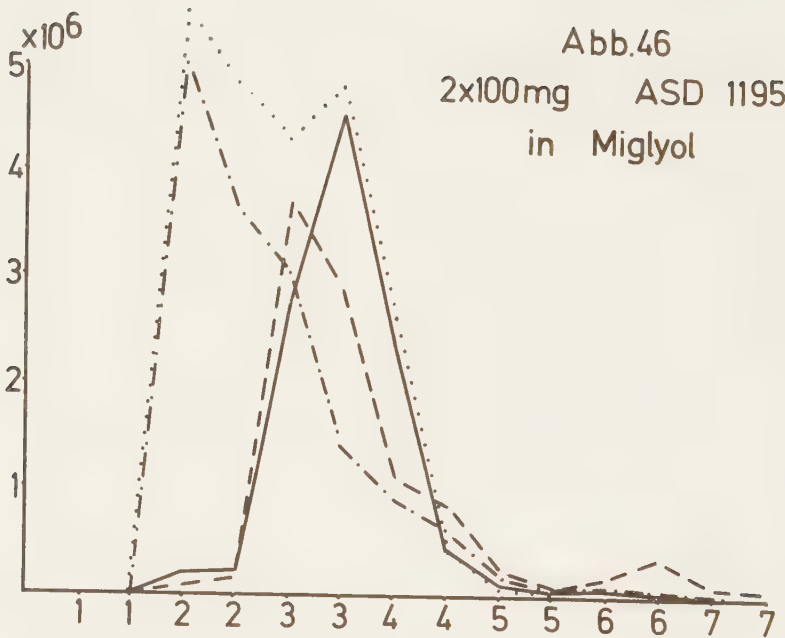
Die Tagesmilchleistung sank pro Kuh um 2 - 3 kg ab, erholte sich aber rasch wieder.

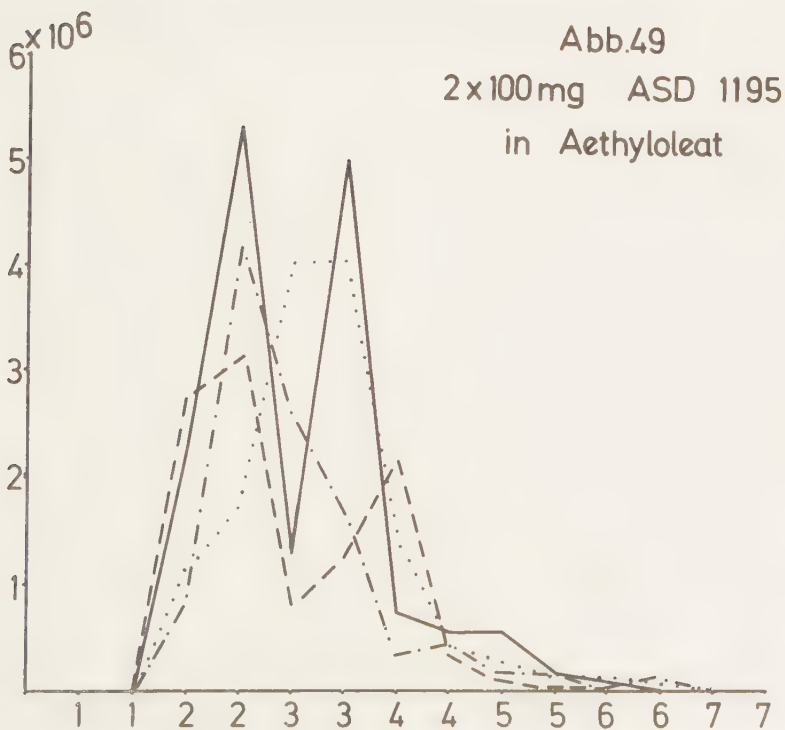
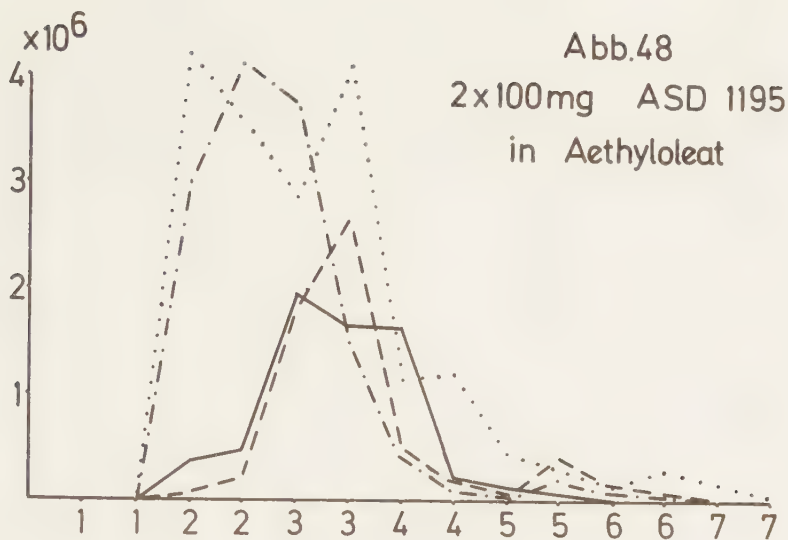
Die Leukozytenzahlen wichen auch in diesem Versuch deutlich voneinander ab. Die stärkste Reizung zeigte ein Viertel mit dem Maximalwert von $10,6 \times 10^6$ Leukozyten/ml, die geringste Reizung eines Viertels lag bei $3,65 \times 10^6$ L/ml. Auch hier war der nochmalige Anstieg des Leukozytenwertes im Nachmittagsgemelk des 2. Tages nach der Behandlung in 3 Eutervierteln zu beobachten. 6 bis 7 Tage nach Versuchsbeginn waren keine Leukozyten mehr in der Milch nachzuweisen.

Der Schalmtest blieb hier bei fast allen Vierteln 2 Tage lang +++, ging dann innerhalb eines Tages auf + oder $^+$ zurück, blieb auf diesem Stand 3 bis 4 Tage stehen, ehe die Ergebnisse am 7. Tag negativ waren.

Die bakteriologische Milchuntersuchung brachte nur negative Ergebnisse.







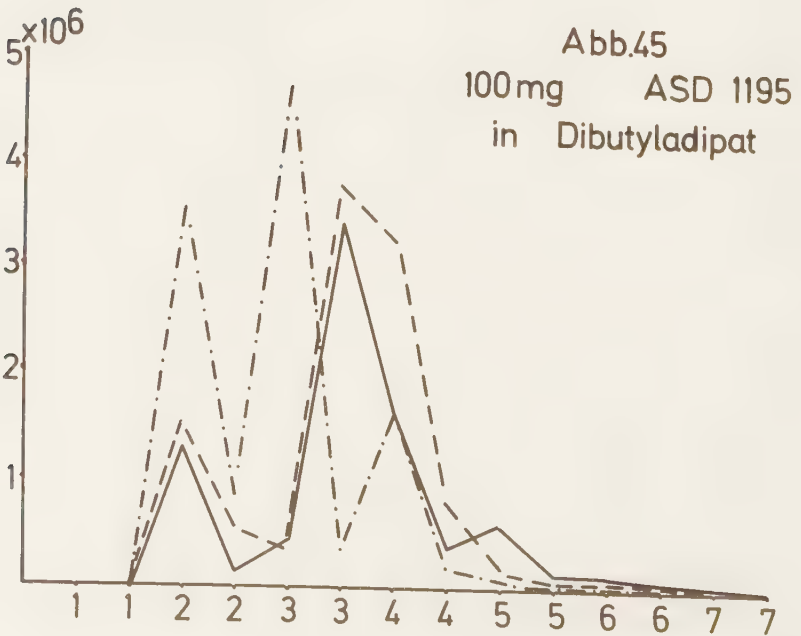
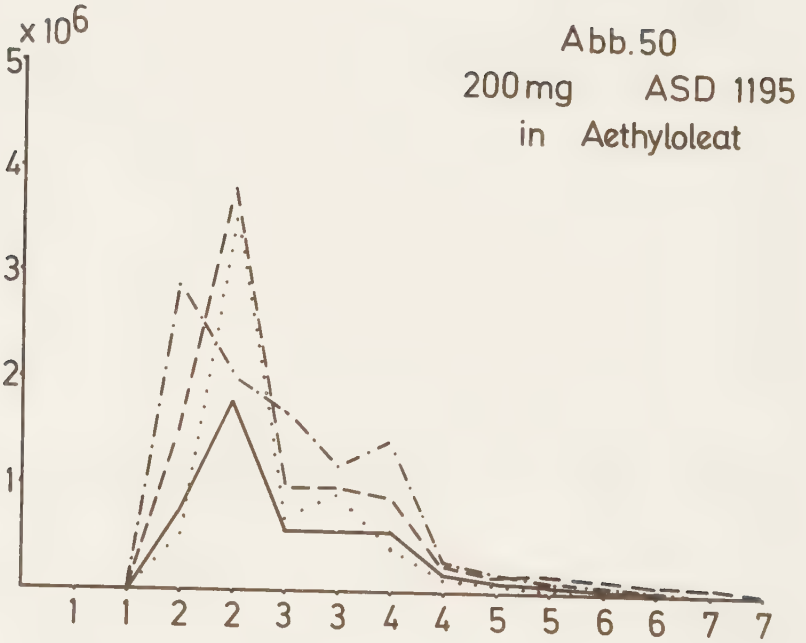


Abb.51

200mg ASD 1195
in Aethyloleat

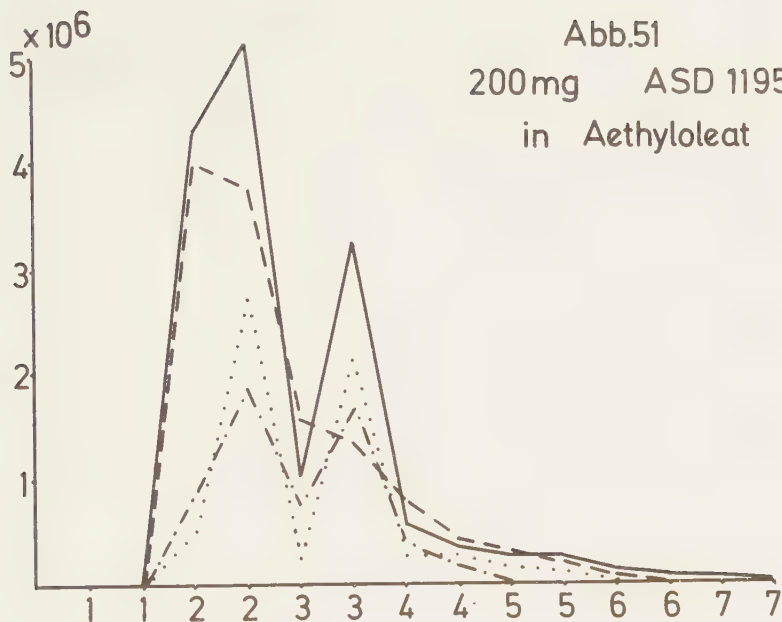


Abb.52

200mg ASD 1195
in Miglyol

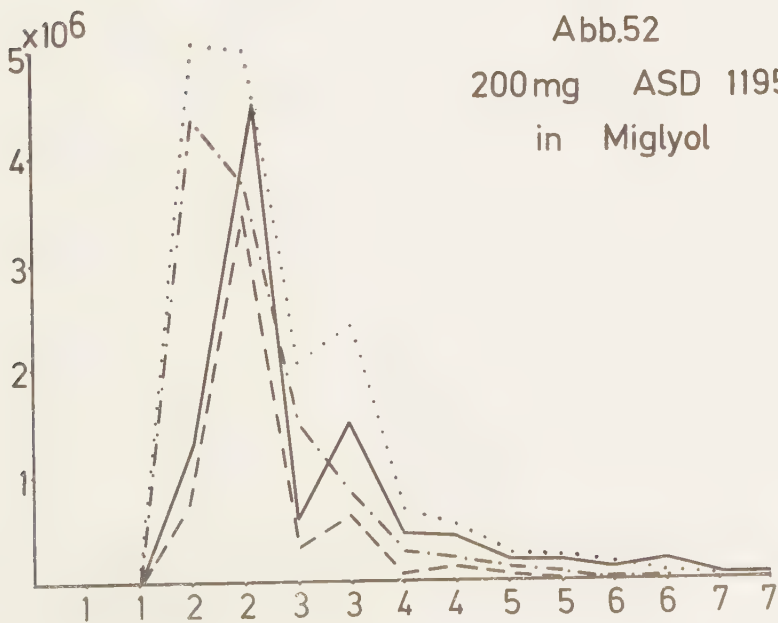
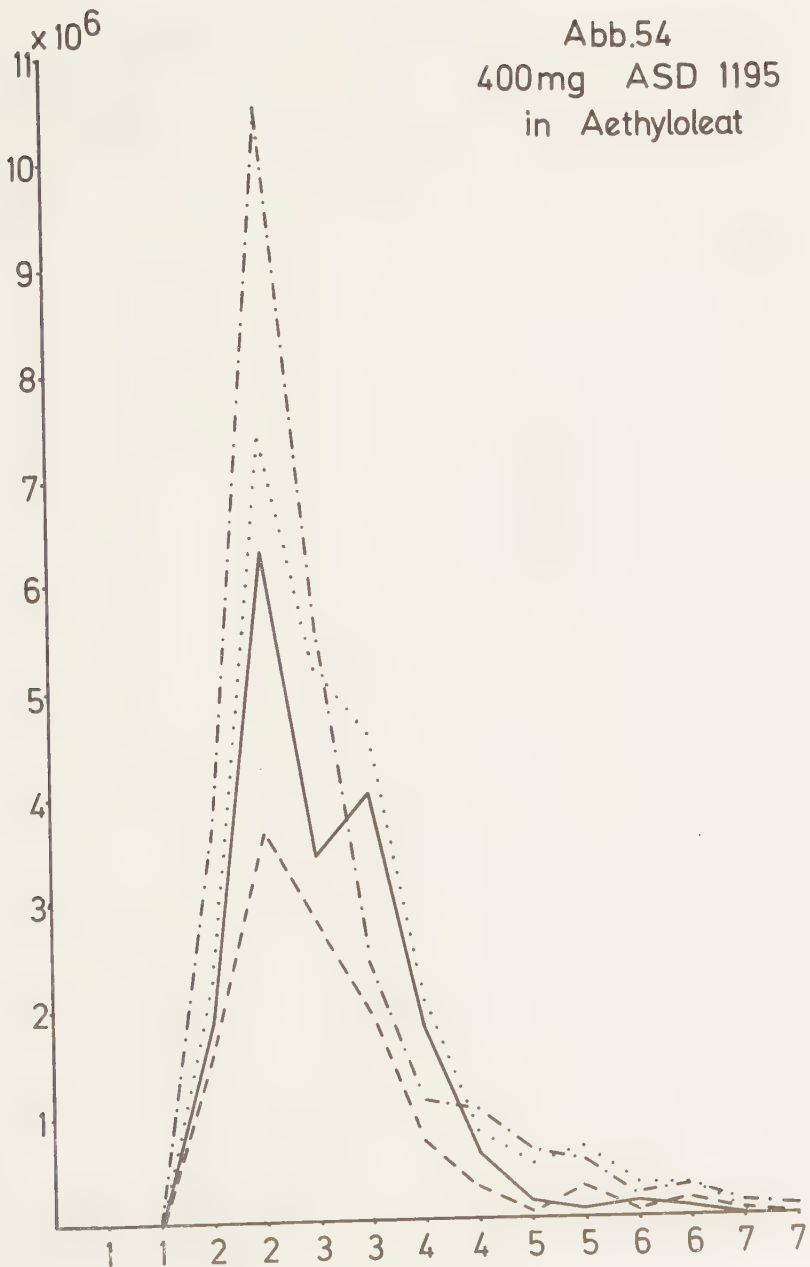
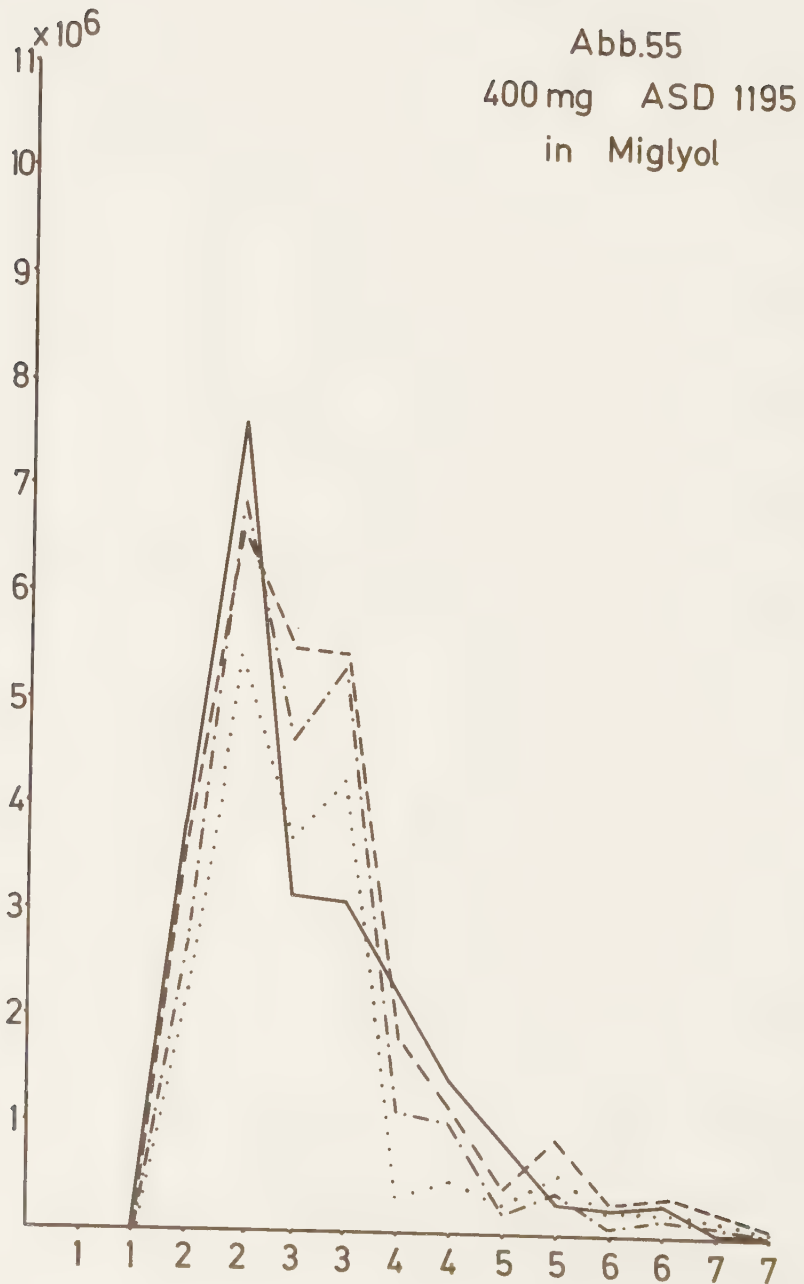


Abb.53
200 mg ASD 1195
in Miglyol



Abb.54
400mg ASD 1195
in Aethylolcat







5. Diskussion

Da in der tierärztlichen Praxis immer wieder Fälle von Hefemastitiden beim Kind auftreten, praxisgerechte Formulierungen von Antimykotika für die veterinärmedizinische Therapie jedoch nicht zur Verfügung stehen, sollte in dieser Arbeit versucht werden, humanmedizinische Präparate auf ihre Verträglichkeit im Rindereuter zu untersuchen und eine Dosierung der Antimykotika für das Rindereuter zu finden, die den Forderungen nach Wirksamkeit und Verträglichkeit genügt.

Als bester Gradmesser des Reizzustandes des Eutergewebes ist die Höhe der Leukozytenausscheidungen in der Milch anzusehen.

In vorliegender Arbeit wurden das direkte Zellzählverfahren nach PRESCOTT und BREED (1910) und das indirekte Verfahren des Schalm-Mastitis-Testes angewendet, die beide auf der Darstellung der Leukozyten basieren.

Das elektronische Zellzählverfahren mit dem Coulter-Counter ist für Versuche mit stark reizenden Mitteln nicht geeignet, da die Milch teilweise so stark grobsinnlich ver-

ändert ist, daß dabei viele Zellanhäufungen, ja sogar ganze Gewebsetsen, abgestoßen werden, die nicht erfaßt werden könnten.

Aus den antimykotisch wirksamen Substanzen wurden fünf ausgewählt. Es sind dies Nystatin, Amphotericin B, Fimaricin, Clotrimazol und ein Nitrofurant.

Um einen Anhaltspunkt für die Höhe der Dosierung der 5 Präparate zu finden, wurden die bekannten durchschnittlichen MHK-Werte, die in vitro gemessen wurden, herangezogen. Außerdem wurde der "Milchfaktor" in Rechnung gestellt, der den Wirkungsverlust in der Milch angibt (CHIU, 1970).

Bei der Verwendung von Nystatin und Amphotericin B als Therapeutikum am Kindereuter traten erhebliche Schwierigkeiten auf. Nystatin als Reinsubstanz in einer Dosierung von 20 mg und 50 mg/Euterviertel, das entspricht 97.600 E bzw. 244.000 E, erzeugte nicht nur allgemeine toxische Krankheitssymptome, wie Muskelzittern und Temperaturanstieg, sondern bewirkte auch eine erhebliche grobsinnliche Milchveränderung wie auch Milchleistungsrückgang. WEIGT (1973) weist auf diese Schwierigkeiten hing, gibt dann aber doch einen Therapievorschlagn von 2 x 250.000 E Nystatin Reinsubstanz im Abstand von 24 Stunden.

Auch mit einem Triamcinolonzusatz zur Reinsubstanz lassen sich die Unverträglichkeitserscheinungen nicht beeinflussen.

Moronalsalbe erwies sich als weniger toxisch, erzeugte keine allgemeinen Krankheitssymptome und auch die grobsinnliche Milchveränderung fiel nicht so deutlich aus.

WEIGT (1973) führt das auf die langsamere Resorbierbarkeit von Nystatin in Salbenform gegenüber der in Lösung bzw. Suspension zurück.

Mit dieser langsameren Resorbierbarkeit des Antimykotikums in Salbe ist die starke Reizung des Eutergewebes zwischen dem 4. und 8. Tag nach der Behandlung erklärbar, die in diesem Zeitabschnitt über der der Reinsubstanz liegt.

Die Höhe der Dosierung war in den geprüften Bereichen für die Euterreizung nicht entscheidend, wichen doch die Unverträglichkeitserscheinungen bei 20 und 50 mg nicht voneinander ab. Bei der höheren Dosierung war nur die Zeitspanne, bis wieder grobsinnlich unveränderte Milch ermolken werden konnte, etwas länger.

Für Amphotericin B in Reinsubstanz können die gleichen Maßstäbe angelegt werden wie für Nystatin. Schon in der

niedrigen Dosierung von 10 mg pro Euterviertel traten schwerste Krankheitssymptome und Milchveränderungen auf. WEIGT (1973) gibt einen Therapievorschlagn von 2 x 50 mg in je 50 ml Salbengrundlage. Sonst ist in der Literatur kein Fall beschrieben, in dem Amphotericin B als Mastitis-Therapeutikum Verwendung gefunden hätte.

Die größte Gefahr dieser starken Gewebsreizungen sind neben den örtlichen Gewebsschäden im Euter die möglichen bakteriellen Sekundärinfektionen, die trotz hygienischer Vorsichtsmaßnahmen zu den verschiedensten Zeiten nach der Behandlung immer wieder in einzelnen Eutervierteln auftraten. Infektionen mit Staphylokokken, Streptokokken und Mikrokokken konnten in fast jeder Versuchsreihe von Nystatin und Amphotericin B innerhalb der 14 Tage, in denen die Milch bakteriologisch untersucht wurde, nachgewiesen werden. Häufig traten diese Erreger erst nach Absinken der Leukozytenwerte auf. Um diese Sekundärinfektionen eindämmen zu können, mußte zu den Antimykotika eine bakteriell wirksame Antibiotikakomponente zugegeben werden.

In der Moronal-V-Salbe^R (von Heyden) sind mit Neomycin und Gramicidin zwei Antibiotika enthalten. Im Grad der Euterreizung unterschied sich dieses Präparat nicht von der reinen Moronal-salbe. In den ersten 6 Tagen nach Behandlung traten jedoch keine Sekundärinfektionen auf. Nachdem diese Antibiotika aber keinen Langzeitspiegel besitzen, waren nach dem 6. Tag wieder bakterielle Besiedlung feststellbar.

wenn für eine Hefemastitis eine Therapie mit Nystatin angezeigt wäre, würde eine Verabreichung von 2 x 2,5 g Moronal-V-Salbe im Abstand von 24 Stunden nach den Erfahrungen dieser Arbeit am günstigsten zu beurteilen sein.

In der Untersuchung hat sich erwartungsgemäß gezeigt, daß die allgemeine Verträglichkeit eines Wirkstoffes entscheidend vom Vehikel beeinflußt wird. Neben dem Trägerstoff dürften jedoch noch weitere Hilfsstoffe, wie Netzmittel, Lösungsvermittler, Stabilisatoren u.a. die Reizwirkung mitbestimmen. Dies zeigt sich besonders deutlich bei den Versuchen mit Nystatin. Bei gleicher Dosierung ergab die in Salbengrundlage eingemischte Reinsubstanz deutlich stärkere toxische Wirkung als die handelsübliche Moronal-Salbe.

Neben Nystatin und Amphotericin A gehört auch Pimaricin zu den Tetraenen. Der in vitro MHK-Wert liegt für Pimaricin höher als bei den beiden ersten Versuchspräparaten. Der MilCHFaktor, also der Wirkungsverlust in Milch, ist für Pimaricin am geringsten (CHIU, 1970). Pimaricin ist auch in einer Dosierung von 100 mg pro Euterviertel noch bedeutend weniger euterreizend als Nystatin und Amphotericin B. Während bei den beiden letztgenannten Antimykotika bei einer Dosierung von 10 bzw. 20 mg pro Euterviertel schon schwerste Veränderungen auftraten, war

bei Fimaricin die Reizung bei 10 bzw. 50 mg pro Viertel gering, bei 100 mg konnten keine Krankheitssymptome und nur geringe grobsinnliche Milchveränderungen festgestellt werden. Die Leukozytenwerte blieben während des gesamten Versuchs im zählbaren Bereich. Der Leukozytenanstieg war während einer oder zwei Melkperioden hoch, fiel dann aber genauso schnell wieder ab. Die anschließende Reizung des Eutergewebes war nur noch geringfügig und von kurzer Dauer. So ist vielleicht auch zu erklären, daß während der Fimaricinversuche keines der Euterviiertel von bakteriellen Mastitiserregern besiedelt wurde.

Eine 2- oder 3 malige Applikation von jeweils 50 mg Fimaricin im Abstand von 24 Stunden müßte den Anforderungen in der Mastitistherapie gerecht werden. Außer WEIGT (1973) hat bisher kein Untersucher versucht, Fimaricin in der Therapie der Hefemastitis einzusetzen.

Mit Canesten^R steht ein Breitspektrumantimykotikum zur Verfügung, das erst seit einigen Jahren im Handel ist. Das Medikament mit dem chemischen Kurznamen Clotrimazol gibt es als Canestenlösung bzw. -creme. Clotrimazol kann als Creme oder als Lösung mit oder ohne zusätzliche Salbengrundlage ins Euter appliziert werden.

In der Dosierung von 10 bzw. 50 mg pro Euterviertel war das Präparat sehr gut verträglich und führte nur zu geringen Euterreizungen. In höheren Dosierungen von 100 und 200 mg pro Viertel reizte Canesten nicht stärker als Pimaricin, doch hatte es den Nachteil, daß die Reizung über mehrere Tage anhielt und dadurch das Euter wieder für bakterielle Sekundärinfektionen anfällig machte. Als Vorteil gegenüber Pimaricin wäre anzuführen, daß Clotrimazol auch gegen einige grampositive Kokken eine in vitro-Wirksamkeit besitzt.

WEIGT (1973) gibt zwar einen Hinweis auf das Versuchspräparat 5097 b (Bayer) = Clotrimazol, es fehlt jedoch eine Dosierungsangabe. Ansonsten wurde dieses Medikament bislang nur in der Humanmedizin angewendet. Aus den Erfahrungen dieser Arbeit könnte ein Therapieversuch mit einer ein- oder mehrmaligen Applikation von 100 mg Clotrimazol unternommen werden.

Als letztes Antimykotikum wurde ein Versuchspräparat ASD - 1195 (Boehringer) in dieser Arbeit untersucht. Dieses Medikament, chemisch gesehen ein Nitrofuran, hat eine in vitro-Wirksamkeit gegen verschiedene Bakterien- und 3 Pilzstämme, darunter auch *Candida albicans*. In der gesamten Versuchsreihe von 100 bis 400 mg pro Euterviertel zeigten sich in

keinem Fall grobsinnliche Veränderungen der Milch. Die Leukozytenwerte hielten sich immer in zählbaren Grenzen. In keinem Fall konnte eine bakterielle Sekundärinfektion festgestellt werden. Da Hefemastitiden im Anfangsstadium klinisch nicht von einer bakteriell bedingten Mastitis unterschieden werden können, würde sich ASD-1195 auf Grund seiner antibakteriellen und antimykotischen Wirksamkeit anbieten. Ein Therapieversuch könnte mit 2 x 400 mg pro Euterviertel im Abstand von 24 Stunden unternommen werden.

Behandlungsempfehlungen können auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nur unter großem Vorbehalt gegeben werden. Die Versuche waren vorrangig auf die Ermittlung der allgemeinen und intramammären Verträglichkeit von Antimykotika abgestellt. Der Bereich der untersuchten Dosierung/Euterviertel stützt sich jedoch nur auf die bekannten, in vitro ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen unter Berücksichtigung eines Wirkungsverlustes in Milch bei durchschnittlichem Volumen eines Euterviertels.

Wie weit Fimaricin in einer Dosierung bis 100 mg pro Euterviertel, Canesten in einer Dosierung bis 200 mg pro Viertel und ASD - 1195 in einer Dosierung bis 400 mg pro

pro Viertel in vivo bei Hefemastitiden tatsächlich ausreichend wirksam sind, müßte überprüft werden. Bei einem Überschreiten der angegebenen Dosierungen muß mit erheblichen, möglicherweise irreparablen Schädigungen des Drüsengewebes gerechnet werden.

6. Zusammenfassung

Fünf antimykotische Präparate (Nystatin, Amphotericin B, Pimaricin, Clotrimazol und ein Nitrofurantoin) wurden in verschiedenen Dosierungen am gesunden Rindereuter auf ihre Verträglichkeit untersucht. Der Grad der Euterreizung wurde klinisch sowie nach dem direkten Zellzählverfahren nach PRESCOTT und BREED beurteilt. Als allgemein und örtlich unverträglich erwiesen sich Nystatin und Amphotericin B. Noch tolerierbar war die örtliche Reizung von Pimaricin, Clotrimazol und dem Nitrofurantoin. Die Höhe der Dosierungen wird jedoch auch bei diesen Substanzen durch Irritation des Eutergewebes begrenzt.

SUMMARY

Five antimycotic preparations (Nystatin, Amphotericin B, Pimaricin, Clotrimazol, Nitrofurantoin) were tested in different dosages on healthy cow udders with regard to their irritability. The degree of the udder irritation was evaluated from the clinical point of view as well as according to the direct cell counting procedure in milk of PRESCOTT and BREED. Nystatin and Amphotericin B proved to be irritable general and local. The local irritation of Pimaricin, Clotrimazol and the Nitrofurantoin was just tolerable. When using these substances the quantity of the dosages, however, is limited by the irritation of the udder tissue.

7. Literaturverzeichnis

- ANDERSEN, J.B.,
JORGENSEN, K.L. (1949): Gaerceller (Torulaceae) som
arsag til mastitis efter
penicillinbehandling. (He-
fen-Torulaceae - als Ursache
für Mastitis nach Penicil-
lin-Behandlung).
Nord. Vet. Med. 1, 958 - 966
- ANGELACEV, A. (1967): Mastitiden bei Kühen, die durch
hefeartige Pilze der Gattung
Candida hervorgerufen wurden.
(1. Mitt.) (bulg.)
Vet. Sbir. (Sofia) 64, Nr. 7,
9 - 10
zit: nach Landw. Zbl. (1968)
2, 1804
- BARESSIER, J. (1958): Presence d' un champignon
levuriforme dans le lait d'
une vache atteinte de mammite.
Arch. Inst. Past. Alg. 36,
12 - 14
- BLOOD, D.C.,
HENDERSON J.A. (1960): Vet. med. London S. 351 - 352,
zit. nach IMMER (1965)
- CECCARELLI, A. (1961): Qualche ricerca su di un
focolaio di mastite da Candida
tropicalis nel bovino. (Einige
Untersuchungen über einen durch

Candida tropicalis verursachten
Mastitisherd.

Zooprof. 16, 95 - 102

Ref. Berl. Münch. tierärztl. Wschr.
(1962) 75, 55

CHIU, T.C. (1970): Empfindlichkeit von aus Mastitiden
isolierten Hefestämmen gegenüber Anti-
mykotika und deren Wirkungsverlust in
Milch.
Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.

CORSICO, G. (1957): Istopatologia della mastite sperimen-
tale da *Debaryomyces neoformans*. (Hi-
stopathologische Untersuchungen an
einer experimentellen Mastitis durch
Debaryomyces neof.).
Atti. Soc. ital. Sci. Vet. 11, 525 -
530
zit. nach IMMER (1965)

ENGEBRETSSEN, O., (1971): Mykotisk mastitis hos ku
KROVEL, A., Nord. Vet. Med. 24, 56 - 61
KORPINEN, E.L.

FEGELER, F., (1966): Pimaricin
BIESS, B., Dtsch. med. Wschr. 91, 250 - 254
NOLTING, S.

FLEISCHER, M. (1913): Über die Pathogenität zweier bei Euter-
entzündungen von Rindern beobachteten
Hefen.
Leipzig, Univ., Vet. Med. Fak., Diss.

- FUNKE, H. (1960): Bovin mastit med fynd av
jästsvampar i juversekretet.
(Bovine Mastitis mit Hefepilzen
im Eutersekret).
Nord. Vet. Med. 12, 54 - 62
- GALLI, G. (1954): Osservazioni e studi su casi di
mastite micotica bovina.
(Beobachtungen und Untersuchungen
einiger Fälle von durch Pilze ver-
ursachter Mastitis).
Vet. ital. 5, 587 - 604
- GEDEK, B. (1968): Hefen als Krankheitserreger bei
Tieren. VEB Gustav Fischer Verlag,
Jena
- GEDEK, B. (1970): Zur Therapie von Hefemastitiden
des Rindes.
Zbl. Vet. Med. Reihe B, 17,
1021 - 1030
- GERIGK, K. (1955): Über das Vorkommen von Hefen und
hefeähnlichen Organismen im Euter
gesunder und mastitiskranker Kühe.
Berlin, Freie Univ., Vet. Med.
Fak., Diss.
- GUILHON, J., (1961): Mammite de la vache due à *Candida*
CHARTON, A., *pseudotropicalis*.
DROUHET, E., Bull. Acad. vét. Fr., 34, 367 - 370
KAHN, I.,
LECOANET, J.

- HARDING, H.A., (1913): N.Y. Agr. Exp. Sta. Techn. Bull.
WILSON, J.K. Nr. 27,
zit. nach LOFTSGARD u. LINDQUIST
(1960)
- HAUKE, H.S., (1967): Akute seuchenhafte Hefemastitiden
KIELSTEIN, P., in einem Milchviehbestand nach
JOHANNING, R., Antibiotikabehandlung.
GENTSCH, E. Mh. vet. Med. 22, 647 - 653
- HEIDRICH, H.J., (1963): Krankheiten der Milchdrüse bei
RENK, W. Haustieren.
Verlag Paul Parey, Berlin u. Ham-
burg
- HULSE, E.C. (1952): An outbreak of mastitis in cattle
caused by yeasts and the ex-
perimental reproduction of the
condition.
Vet. Rec., Lond. 64, 210 - 211
- IMMER, J. (1965): Klinischer und experimenteller
Beitrag zur Pilzmastitis beim
Rind.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 107,
206 - 233
- INNES, J.R.M., (1952): The pathology of bovine mastitis
SEIBOLD, H.R., caused by Cryptococcus neoformans.
ARENTZEN, W.F. Amer. J. vet. Res. 13, 469 - 475

- KAUKER, E. (1955): Über Mastitis-Blastomyceten.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr.
68, 407 - 409
- KINSKY, S.C. (1965): Penetration of Lipid Monolayers
by Polyene Antibiotics.
J. biol. Chem. 240, 2749 - 2753
- KLEIN, E. (1901): Pathogenic microbes in milk.
J. Hyg. 1, 78 - 95
- LEIDL, W., (1961): Die Zellzahlbestimmung in der
SCHALM, O.W., Milch nach PRESCOTT und BREED
LÜPS. P. und ihre Fehlermöglichkeiten.
"Milchwissenschaft" 16, 557 - 565
- LERNAU, C., (1947): Yeast infection of the udder
SHAPIRO, A., after irrigation with Penicillin.
ASCHNER, M. Ref. vet. 4, 36 - 37
- LOFTSGARD, G., (1960): Bovine mycotic mastitis
LINDQUIST, K. Acta vet. scand. 1, 201 - 220
- MEHNERT, B., (1964): Hefen als Mastitiserreger beim
ERNST, K., Rind.
GEDEK, W. Zbl. Vet. Med. Reihe A.
11, 97 - 121
- MILLERMANN, E. (1968): Über das Vorkommen und die Bedeu-
tung von Hefen in der Milch euter-
gesunder und euterkranker Kühe

anhand von Untersuchungen an Rindern aus landwirtschaftlichen Betrieben im Raum Berlin und die Differenzierung der Hefen im mykologischen Labor.

Berlin, Humboldt-Univ., Vet. Med. Fak., Diss.

- MITROIU, P., (1966): Experimentelle Hefemastitis bei
TOMA, C. u.a. Schafen (rumän.).
Lucr. Inst. Cercet. Vet. Bioprep.
"Pasteur" 5, 399 - 415
zit. nach Landw. Zbl. (1969)
1, 1060
- OSSWALD, A., (1958): Tierexp. Untersuchungen mit anti-
SEELIGER, H.P.R. mykotischen Mitteln (Mykostatin und
Amphot. B).
Arzneimittelforsch. 8, 370 - 374
- POELMA, T.A. (1962): Candida mastitis in cows.
Therapeutic experiences.
Canad. vet. J. 3, 132
- FOUNDEN, W.D., (1952): A severe mastitis problem
AMBERSON, J. M., associated with Cryptococcus
JAEGER, R.F. neoformans in a large dairy herd.
Amer. J. vet. Res. 13, 121 - 128
- PRASAD, L.B.M., (1966): Bovine mastitis caused by a
PRASAD, S. yeast in India.
Vet. Rec., Lond. 79, 809 - 810

- PRESCOTT, S.C.,
BREED, R.S. (1910): The determination of the number of body cells in milk by a direct method.
J. infect. Dis. 7, 632
- REBESKO, B.,
ASWAD, A.,
AL-KHATIB, G.,
FATHALLA, M.,
AL-BASSAM, L., (1974): Hefemastitis bei Rindern.
Vet. Glas. Beogr. 28,
469 - 476
zit. nach Landw. Zbl. (1975)
2, 760
- REDAELLI, G. (1957a,b,c): Untersuchung zur Pilz-
mastitis. I. Experimentelle
Cryptococcenmastitis.
II. Pathogenitätsprüfungen
an sporogenen und asporo-
genen Hefen am Euter von
Milchtieren.
III. Therapieversuche bei
Cryptococcenmastitis.
Arch. vet. ital. 8, 39 -
65 (a), 97 - 120 (b), 311 -
322 (c)
- REFAI, M. (1963): Untersuchungen über die Ätio-
logie der Sproßpilzmastitis
beim Rinde.
Hannover, Tierärztl. Hoch-
schule, Diss.
- ROLLE, M. (1934): Hefe als Ursache für Euterent-
zündungen bei Kühen.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 42,
385 - 386

- SEBRJAKOW, J.W.,
WELITOK, I.G.
SAWGORODNI, W.N.,
TICHONOS, P.I. (1972): Zur Behandlung der Mastitis bei
Kühen. Presse SU, Berlin, Ausg.
B 32, 9 - 10
zit. nach Landw. Zbl. (1972)
2, 2456
- SEGRETAİN, G. u.a. (1956): Mammite à "Cryptococcus neoformans".
Bull. Acad. vet. Fr. 29, 33 - 41
- SIMON, J.,
NICHOLS, R.E.,
MORSE, E.V. (1953): An outbreak of bovine crypto-
coccosis.
J. amer. vet. med. Ass. 122,
31 - 35
- STEELE-BODGER, A. (1953): Bovine mastitis due to yeasts.
Vet. Rec., Lond. 65, 304
- STUART, P. (1951): An outbreak of bovine mastitis
from which yeasts were isolated,
and attempts to reproduce the
conditions experimentally.
Vet. Rec., Lond. 63, 314
- SCHALM, O.W. (1960): Ein neuer Mastitis-Test.
Tierärztl. Umsch. 15, 151 - 153
- SCHÖNHERR, W. (1969): Gutachterliche Stellungnahme zum
Ausbruch einer enzootischen
Hefemastitis während Antibioti-
kabehandlung eines chronisch
verseuchten Galtbestandes.
Mh. vet. Med. 24, 251 - 254

- TAKAKUWA, K.I.Y.,
SUGIMURA, T.,
KINJO, T. (1966): Bovine mastitis caused by
Candida albicans
J. Jap. vet. med. Ass. 19,
100 - 106
zit. nach Landw. Zbl. (1967)
1, 371
- TOPOŁKO, S. (1968): Das Vorkommen von Hefen im
Euter der Kühe und experi-
mentelle Untersuchungen über
Eutermykosen.
Vet. Arh., Zagr. 38, 242 -
246
- TROLLENIER, H.,
BORETIUS, J.,
SCHULTZ, I. (1970): Experimentelle Untersuchungen
zur hefepilzbedingten Mastitis
des Rindes.
Mh. vet. Med. 25, 571 - 578
- TRUJILLO, B.,
BORREL, A.-J.,
OGER, C. (1955): Sur la présence de levures
dans des laits pathologiques.
Rev. Méd. vét. 106, 586-592
- URI, J. (1959): Menschen-pathogene Pilze in
der Antibiotika-Forschung.
2. und 3. Mitteilung
Arzneimittelforsch. 9, 326 -
334
- VOLLMANN, H. (1968): Zur Behandlung der mikrobiolo-
gisch gesicherten Mastitis mit
Hefenbeteiligung.
Tierärztl. Umsch. 23, 122 -
127

- WEIGT, U. (1970): Sproßpilzverunreinigte Antibiotika als Ursache für Hefemastitiden.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 77,
538 - 541
- WEIGT, U. (1973): Untersuchungen über die bovine Hefemastitis unter besonderer Berücksichtigung ihrer Entstehung.
Hannover, Tierärztl. Hochschule Habilitationsschrift
- WELLHAUSEN, S. (1969): Prüfung der Wirkung einiger Antibiotika auf Mastitishefen unter Berücksichtigung ihrer Gewebsverträglichkeit im Mäuseversuch.
Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.
- ZÜRN,-. (1877): Eine ansteckende Euterkrankheit bei Kühen.
Dtsch. Z. Tiermed. 3, 381 - 387

8. Tabellenanhang

Tab. 1 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

1. Versuch Nystatin

6 Euterviertel behandelt mit

M je 20 mg Mykostatins-Reinsubstanz

1	0	0	0	0	0	0
1	0	0,07	0	0,15	0	0,07
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
3	unz.	unz.	13,9	7,05	7,4	7,6
3	14,2	15,0	7,65	4,9	8,5	7,7
4	4,65	2,02	3,15	3,6	4,7	1,3
4	2,7	2,6	4,05	1,4	2,3	4,05
5	0,82	0,3	1,27	0,67	2,1	0,9
5	1,35	0,97	4,35	5,7	0,9	0,52
6	0,22	0,07	1,8	1,2	0,07	0,3
6	0,15	0,15	0,22	0,07	0,6	0,15
7	0	0	1,42	0,37	0,45	0,3
7	0,3	0,37	3,0	0,9	0,8	0,07
8	0	0	1,2	0,22	0,3	0,15
8	0,07	0,15	1,5	0,3	0,15	0,3
9	0	0	0,3	0,07	0	0,07
9	0	0	0,3	0,15	0,07	0,15
10	0	0	0,07	0,07	0	0
10	0	0	0	0,07	0	0,07

M = Melkzeiten

unz. = unzählbar

Tab. 2 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

1. Versuch Nystatin

6 Euterviertel behandelt mit

M je 20 mg Mykostatins-Reinsubstanz

1	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
3	6,6	4,3	6,3	3,6	15,6	unz.
3	10,1	13,5	7,6	5,8	14,7	9,8
4	5,3	2,2	3,3	4,3	7,8	3,15
4	2,1	2,5	1,7	1,4	3,1	2,4
5	1,4	1	1,5	1	0,9	1,2
5	1,3	0,7	1,2	0,2	1,5	1,9
6	3,2	0,7	0,6	0,5	0,9	0,3
6	0,22	0,07	0,37	0,15	0,37	0,9
7	0,15	0,15	0,6	0,15	0,3	0,37
7	0,6	0,37	0,37	0,15	0,75	0,82
8	0,07	0,15	0,22	0,07	0,15	0,22
8	0,15	0,15	0,3	0,15	0,22	0,3
9	0	0,07	0,07	0	0,15	0,07
9	0,07	0,2	0,15	0,07	0,07	0

Tab. 3 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

2.Versuch Nystatin

8 Euterviertel behandelt mit

M je 50 mg Mykostatins-Reinsubstanz

1	0	0	0	0,15	0	0	0	0
1	0	0,07	0	0	0	0	0	0
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
3	unz.	unz.	unz.	unz.	11,3	unz.	unz.	unz.
3	19,8	33,1	43,7	17,4	10,7	8,2	9,07	15,9
4	10	5,25	7,65	9,25	7,05	5,77	6,07	3,22
4	15,6	4,42	17,2	16,3	3,45	3,15	4,95	4,95
5	5,12	2,4	10,7	11,3	2,85	1,9	2,77	2,25
5	8,42	4,05	12,6	9,82	2,7	2,3	1,2	4,05
6	8,92	11,6	8,85	12,9	0,75	1,27	1,72	2,17
6	8,17	5,02	10,05	4,35	0,75	0,45	1,65	2,1
7	1,57	0,52	1,87	2,55	0,9	0,3	1,12	0,6
7	2,62	2,4	1,42	2,32	1,42	0,45	3,22	0,37
8	1,27	0,37	0,45	1,05	0,45	0,15	0,37	0,3
8	1,95	1,2	2,25	2,17	0,67	0,37	0,15	0,37
9	1,12	0,22	0,75	0,6	0,3	0,15	0,22	0,15
9	1,12	0,3	1,95	2,4	0,37	0,3	0,22	0
10	0,52	0,07	0,75	1,42	0	0,07	0	0
10	1,35	0,45	0,15	0,22	0,15	0,15	0	0
11	0,3	0	0	0,45	0	0	0	0
11	0,15	0,22	0	0,07	0	0,15	0	0

Tab. 4 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

3. Versuch Nystatin

8 Euterviertel behandelt mit
je 50 mg Mykostatins Reinsubstanz

M

1	0	0	0	0,15	0,15	0	0	0
1	0,07	0	0	0	0	0	0	0
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
3	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	17,7	9,3	22,2
3	16,2	28,0	38,3	45,7	31,2	13,5	10,5	15,15
4	35,2	11,8	25,5	11,4	23,4	23	7,95	13,27
4	47,1	9,45	9,9	4,27	35,4	1,87	9,75	8,92
5	10,9	2,17	4,17	3,82	10	2,32	1,95	0,9
5	28,4	1,12	2,17	1,62	4,6	1,05	5,47	3,3
6	2,55	0,67	4,2	1,42	3,75	1,12	4,42	2,92
6	5,1	0,45	1,27	1,42	2,85	1,05	5,1	2,47
7	2,4	0,15	1,8	0,52	1,65	0,37	1,8	2,55
7	2,4	0,22	0,6	0,6	1,5	0,37	1,95	1,5
8	0,3	0,22	0,82	0,65	0,37	0,45	0,22	0,15
8	0,75	0,97	0,75	0,3	0,95	0,45	1,72	1,35
9	1,2	0,6	0,3	0,15	0,45	0,3	0,22	0,97
9	0,6	0,82	0,3	0,9	0,75	0,22	0,6	0,45
10	0,9	0,22	0,45	0,15	0,22	0,07	0,15	0,45
10	0,75	0,3	0,22	0,3	0,22	0,03	0,15	0,07
11	0,22	0,07	0,15	0	0,15	0	0	0
11	0,3	0,07	0,15	0,22	0,07	0	0,07	0

Tab. 5 Gesamtzellzahl x 10⁶/ml

4.Versuch Nystatin

4 Euterviertel behandelt mit

M je 5 g Moronalsalbe

1	0	0	0	0
1	0	0	0	0
2	unz.	16,3	unz.	35,8
2	45,3	20,1	38,7	27,4
3	41,1	18,1	19,8	10,5
3	18,3	20,5	18,6	15,6
4	10,5	16,1	7,27	2,85
4	8,4	11,5	5,92	3,45
5	6,52	10,1	1,57	5,1
5	7,05	6,32	6,32	3,52
6	6,82	7,2	2,77	0,67
6	5,72	4,35	4,57	1,27
7	4,32	5,22	2,92	0,45
7	3,85	3,85	3,07	0,6
8	2,32	4,2	0,85	0,37
8	3,1	3,91	1,25	0,37
9	2,11	1,57	1,2	0,45
9	2,75	1,27	1,81	0,52
10	0,91	0,68	1,5	0,15
10	0,6	0,45	0,82	0,07
11	0,3	0,3	0,75	0,07
11	0,22	0,45	0,47	0,15
12	0,07	0	0,3	0
12	0,07	0,22	0,3	0

Tab. 6 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

4. Versuch Nystatin

7 Euterviertel behandelt mit je

M 10 g Moronalsalbe

1	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0,07	0
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
3	unz.	49,15	6,82	26,6	18,3	11,3	37,2
3	24,8	25,7	10,87	21,0	25,7	11,2	8,7
4	15	9,3	8,89	6,6	17,3	10,2	7,5
4	14,8	23,4	9,1	5,17	4,65	3,75	3,07
5	10,1	7,95	2,4	0,75	12,5	1,42	3,45
5	14,1	9	3,52	1,42	14,5	0,9	2,02
6	9,7	4,4	2,32	0,75	12,7	0,82	4,41
6	4,37	4,72	3,45	1,72	11,9	0,9	3,79
7	5,32	3	2,1	0,52	9,71	0,52	5,32
7	6,37	1,42	1,42	0,45	5,34	0,9	4,89
8	3	1,12	0,52	0,37	1,5	0,37	1,5
8	3,15	1,72	0,45	0,52	1,82	0,52	1,5
9	2,75	0,67	0,52	0,15	4,2	0,45	2,7
9	3,45	1,2	2,4	0,3	1,9	0,45	0,9
10	1,15	1,12	0,22	0,15	0,9	0,22	1,2
10	0,9	0,6	0,15	0,07	0,82	0,22	0,6
11	1,8	0,82	0,3	0	0,6	0	0,22
11	0,6	0,9	1,2	0,07	0,6	0,15	0,9
12	0,3	0,45	0,15	0,15	0,45	0	0,15
12	0,22	0,3	0,37	0	0,3	0	0,6
13	0,07	0,22	0	0	0,22	0	0
13	0	0,07	0,15	0	0,3	0	0,22

Tab. 7 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

5. Versuch Nystatin

8 Euterviertel behandelt mit je

M 2,5 g Moronal-V-Salbe

1	0	0	0	0	0	0	0,07	0,15
1	0,15	0	0	0	0	0	0	0,07
2	unz.	unz.	unz.	unz.	18,3	unz.	unz.	unz.
2	unz.	unz.	unz.	unz.	11,7	21,4	unz.	unz.
3	unz.	unz.	41,8	39,7	20,1	31,2	unz.	33,0
3	17,85	35,7	14	11,7	8,55	16	19,8	21,7
4	19,9	31,6	18,7	16,2	10,8	25,8	21,7	19,1
4	2,47	12,4	7,5	5,7	2,7	6,9	8,85	15,7
5	2,7	4,8	4,35	1,8	3,52	2,4	11,9	3,37
5	2,7	8,1	6	7,4	1,57	3,3	9,15	7,15
6	1,65	2,62	1,27	1,42	0,67	3,37	8,5	4,3
6	4,17	2,77	3,45	1,05	0,67	1,2	1,92	3
7	2,51	1,42	0,9	0,37	2,02	1,5	0,75	1,81
7	2,79	1,02	1,87	0,22	0,75	0,9	0,9	0,95
8	1,57	1,15	2,1	0,37	1,5	0,9	1,2	1,5
8	1,21	0,9	1,6	0,22	0,3	0,75	0,81	0,9
9	1,05	1,12	1,2	0,15	0,15	0,82	0,75	1,2
9	0,75	0,95	0,6	0,07	0,15	1,6	0,61	0,57
10	0,6	0,75	0,97	0	0,07	0,75	0,45	0,8
10	0,45	0,3	0,45	0,07	0,15	0,6	0,3	0,22
11	0,3	0,45	0,3	0	0,07	0,3	0,22	0
11	0,22	0,22	0,07	0	0	0,3	0,15	0,07
12	0,07	0,15	0	0	0	0,15	0,07	0
12	0	0,07	0	0	0	0,15	0	0

Tab. 8 Gesamtzellzahl x 10⁶/ml

5. Versuch Nystatin

M 8 Euterviertel behandelt mit je 5 g Moronal-V.Salbe

1	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
3	unz.	unz.	31,8	unz.	unz.	41,1	unz.	25,3
3	43,8	35,7	11,6	14,2	49,7	45,8	14,7	36,2
4	41,1	16,6	16,5	11,4	45,3	29,6	18,1	25,9
4	16,3	15	4,05	6	9,3	15,8	17,9	11,8
5	16	5,55	4,2	2,1	6,6	6,67	10,9	5,47
5	10,9	4,35	6,3	6,22	9,07	9,45	11,3	10,4
6	4,87	1,57	1,35	1,05	1,42	3,07	10,1	6,3
6	6,31	2,02	4,05	1,57	1,35	1,57	9,57	4,2
7	10,3	2,47	0,97	1,2	2,02	2,32	6,9	2,7
7	3,75	4,3	1,87	0,75	1,5	0,75	2,02	4,21
8	1,9	2,77	1,8	0,82	1,42	0,67	1,42	1,12
8	2,02	1,85	0,45	0,37	0,9	1,65	3,0	2,92
9	1,12	1,12	0,37	0,37	3,75	0,45	2,62	0,97
9	0,9	0,75	0,82	0,3	0,75	0,3	1,9	0,6
10	2,25	0,9	0,22	0,22	0,6	0,37	1,87	0,95
10	0,75	1,2	0,3	0,22	1,1	0,37	0,9	1,35
11	0,3	0,6	0,15	0	0,52	0,07	0,6	0,9
11	0,45	0,22	0,15	0,07	0,22	0,07	0,45	0,3
12	0,22	0,15	0	0	0,15	0	0,22	0,3
12	0,07	0,15	0,07	0	0,3	0	0,15	0,15

Tab. 9 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$ 1. Versuch Amphotericin B

6 Euterviertel behandelt mit je M 10 mg Amphotericin B (Reinsubstanz)						
1	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
3	41,3	26,5	26,5	21,5	35,18	33,8
3	37,7	28,6	30,1	32,7	34,5	29,5
4	27,2	4,5	11,5	11,1	6,8	6,8
4	27,9	7,4	13,8	11,8	7,5	8,3
5	15,5	7,8	5,5	3,7	4,4	3,4
5	15,7	4,4	6,9	6,6	5,2	3,9
6	3,9	2,5	1,4	0,8	0,8	0,75
6	2,6	0,9	3,1	3,9	1,1	0,45
7	1,2	0,75	2,1	1,6	0,6	0,22
7	1,4	0,67	2,6	2,3	0,82	0,45
8	1,1	0,3	0,22	0,3	0,15	0,52
8	0,37	0,3	1,95	3,45	0,3	0,6
9	0,52	1,5	0,75	0,82	0,6	0,37
9	0,97	0,45	2,2	2,9	0,9	0,6
10	0,37	0,07	0,22	0,3	0,52	0,52
10	0,22	0,15	0,67	0,52	0,22	0,15
11	0,15	0	0,3	0,45	0,3	0
11	0,15	0,22	0,3	0,07	0,52	0,3

Tab. 10 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$ 1. Versuch Amphotericin B

M 6 Euterviertel behandelt mit 10 mg Amphotericin B

1	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
2	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.	unz.
3	21,4	16,4	21,7	23,2	unz.	41,4
3	26,7	15,6	16,7	16	35,9	31,9
4	6,3	6,1	9,7	6,9	28,1	1,9
4	9,2	8,1	9	7,9	32,4	15
5	4,4	3,4	4,1	2,5	17,7	8,4
5	6,7	5,2	5,3	3,2	18,3	10,7
6	2,02	2,1	3,1	1,5	5,2	3,3
6	5,1	2,9	0,67	2,7	3,45	1,8
7	0,9	0,3	0,6	0,6	2,3	0,37
7	3,9	1,8	1,42	1,05	1,27	1,05
8	3,4	1,4	1,35	1,8	1,12	0,22
8	4,6	2,1	2,6	1,1	0,9	1,1
9	0,9	0,75	0,9	0,67	2,02	0,37
9	2,4	1,12	1,1	0,37	1,8	0,75
10	0,67	0,75	0,9	0,82	0,82	0,22
10	1,2	0,75	0,8	0,67	0,62	0,3
11	0,32	0,07	0,5	0,62	0,54	0,07
11	0,4	0,22	0,3	0,53	0,44	0,15

Tab. 11 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

1. Versuch Pimaricin

6 Euterviertel behandelt mit je
M 10 mg Pimaricin (Reinsubstanz)

1	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	0,6	0,37	0,37	1,4	0,75	0,22
2	0,9	0,52	0,52	1,1	1,05	0,37
3	0,3	0,22	0,3	0,37	0,52	0,22
3	0,67	0,22	0,22	0,52	0,67	0,45
4	0,07	0	0,15	0,15	0,22	0,07
4	0,22	0,15	0,37	0,22	0,52	0,37
5	0	0	0,07	0	0,15	0
5	0,07	0	0,15	0,07	0,15	0,15

Tab. 12 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

1. Versuch Pimaricin

6 Euterviertel behandelt mit je
M 10 mg Pimaricin (Reinsubstanz)

1	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	0,3	0,3	0,15	0,15	0,3	0,15
2	0,75	0,82	0,97	0,15	0,3	0,75
3	0,37	0,07	0,3	0,22	0,15	0,37
3	0,3	0,37	0,9	0,22	0,22	0,67
4	0,225	0	0,15	0	0,15	0
4	0,15	0,22	0,3	0,07	0,22	0,37
5	0,07	0	0,07	0	0	0
5	0,15	0,07	0,15	0	0,07	0,15

Tab. 13 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

2. Versuch Pimaricin

7 Euterviertel behandelt mit je							
M	50 mg Pimaricin (Reinsubstanz)						
1	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0
2	6	5,2	8,2	7,9	9,9	7,9	7
2	4,8	3,3	8,4	5,4	5,9	4,5	5,5
3	2,4	0,75	1,2	1,5	1,27	1,42	2,62
3	0,75	0,6	0,82	0,52	0,75	0,75	0,9
4	0,45	0,22	0,45	0,15	0,45	0,45	0,45
4	0,45	0,3	0,45	0,22	0,37	0,3	0,3
5	0,22	0	0,3	0	0,22	0	0,15
5	0,15	0	0,22	0	0	0	0

Tab. 14 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

2. Versuch Pimaricin

7 Euterviertel behandelt mit je							
M	50 mg Pimaricin (Reinsubstanz)						
1	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0
2	3,9	11,5	11,1	9,3	7,05	7,65	7,5
2	2,25	6,2	3,8	5,7	4,95	6	5,3
3	0,52	4,5	4,2	1,42	1,5	0,75	0,82
3	0,37	1,5	2,25	1,2	0,97	0,6	0,6
4	0,37	0,75	0,67	0,75	0,52	0,3	0,3
4	0,22	0,52	0,67	0,52	0,52	0,37	0,37
5	0,07	0,37	0,22	0,22	0,45	0	0
5	0	0,07	0	0	0,22	0	0

Tab. 15 Gesamtzellzahl x 10⁶/ml

3. Versuch Pimaricin

6 Euterviertel behandelt mit je

M 100 mg Pimaricin (Reinsubstanz)

1	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	5,1	5,3	5,3	5,4	6	5,8
2	15,2	7,6	13,1	6,8	25,7	23,1
3	7,5	8,2	4,5	5,7	3,1	8,4
3	5,4	5,8	1,8	4,4	5,4	2,6
4	1,1	2,1	1,2	1,8	2,6	2,7
4	0,6	3,0	0,97	2,1	3,3	1,7
5	0,22	2,6	0,75	1,5	1,05	0,6
5	0,6	1,5	0,75	1,2	0,75	0,37
6	0,67	0,9	0,45	0,22	0,3	0
6	0	0,15	0,07	0	0,15	0

Tab. 16 Gesamtzellzahl x 10⁶/ml

3. Versuch Pimaricin

6 Euterviertel behandelt mit je

M 100 mg Pimaricin (Reinsubstanz)

1	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	5	5	2	1,5	5,3	1,05
2	20,6	20,1	13,9	12,9	17,1	4,5
3	4,5	7,4	3,15	1,12	3,7	1,5
3	1,7	4,3	0,97	0,45	2,2	1,05
4	2,45	1,7	1,1	0,6	1,7	0,97
4	0,9	2,1	2,7	1,2	1,7	0,9
5	0,75	0,82	0,45	0,37	0,67	0,3
5	0,37	0,3	0,45	0,22	0,37	0,22
6	0,15	0,07	0,45	0	0,37	0
6	0,07	0,07	0,22	0	0,15	0

Tab. 17 Gesamtzellzahl x 10⁶/ml

1. Versuch Clotrimazol

8 Euterviertel behandelt mit ie

M 10 mg Canestenlösung

1	0	0	0	0	0,07	0	0	0
1	0,15	0	0,07	0	0	0	0	0
2	0,67	0,37	0,8	0,37	0,52	0,45	0,22	0,15
2	0,6	0,37	1,95	0,3	0,45	0,37	1,05	0,37
3	0,52	0,3	0,3	0,07	0,22	0,22	0,52	0,45
3	0,57	0,3	0	0,3	0	0,15	0,52	0,22
4	0,15	0,22	0,3	0,3	0,15	0,15	0	0
4	0,07	0,15	0,15	0,22	0,3	0,22	0	0
5	0	0,07	0	0	0	0,07	0	0
5	0,07	0	0,15	0	0	0	0	0

Tab. 18 Gesamtzellzahl $\times 10^6$ /ml

2. Versuch Clotrimazol

M 8 Euterviertel behandelt mit je 50 mg Canestenlösung

1	0,15	0	0	0	0	0	0	0
1	0,15	0	0	0,07	0	0	0	0
2	0,97	0,3	0,3	0,22	0,75	0,75	0,97	0,82
2	5,25	1,8	2,8	1,87	5,1	1,65	1,05	0,6
3	4,1	1,7	2,4	2,3	2,15	1,42	0,6	0,36
3	4,5	1,2	0,6	0,75	1,56	1,65	0,3	0,32
4	1,13	0,45	0,15	0	0,22	0,22	0,22	0,15
4	1,24	0,6	0,22	0,22	0,37	0,3	0,22	0,22
5	0,35	0,3	0,22	0	0	0,22	0	0
5	0,3	0,22	0,2	0,07	0,07	0,7	0,15	0
6	0,22	0,27	0,22	0	0,15	0	0	0
6	0,15	0,15	0,07	0	0,07	0	0	0

Tab. 19 Gesamtzellzahl $\times 10^6$ /ml

2. Versuch Clotrimazol

M 7 Euterviertel behandelt mit je 50 mg Canestenlösung

1	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0,07	0	0,07	0
2	0,6	0,45	0,6	0,52	0,75	0,6	0,3
2	1,8	1,05	1,05	4,2	1,05	1,7	0,67
3	0,82	0,6	0,9	1,6	0,37	1,35	1,1
3	0,97	0,82	0,97	1,6	0,52	1,5	1,2
4	0,3	0,15	0,15	0,45	0,22	0,15	0
4	0,22	0,22	0,3	0,9	0,37	0,3	0,22
5	0,15	0,22	0,22	0,3	0	0,15	0
5	0,15	0,22	0	0,22	0,15	0,22	0
6	0	0,15	0	0	0,07	0,07	0
6	0	0	0	0,15	0	0,07	0

Tab. 20 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

3. Versuch Clotrimazol

M 8 Euterviertel behandelt mit je 100 mg Canestenlösung

1	0	0	0,07	0	0	0	0	0
1	0,2	0	0	0	0	0,15	0	0,07
2	3,9	1,6	1,8	1,3	3,7	3,6	2,1	2
2	8,7	1,2	3,6	3,6	3,1	2,4	2,1	1,5
3	2,4	2,4	1,2	1,5	0,6	0,45	0,3	0,67
3	12,8	1,2	1,2	1,05	7,2	7,5	1,35	0,75
4	4,5	0,3	1,2	1,12	4,4	3,7	0,75	2,12
4	1,2	0,37	0,52	0,67	2,7	2,3	0,75	2,77
5	0,37	0	0,15	0	0,52	0,3	0,07	0,52
5	1,5	0,3	0,45	0,37	1,12	2,77	0,75	1,02
6	1,3	0,37	0,52	0,37	0,6	0,9	0,07	0,9
6	0,75	0,37	0,6	0,22	0,6	1,05	0,15	0,8
7	0,3	0,25	0,3	0	0,3	0,6	0	0,45
7	0,22	0,15	0,07	0,07	0,15	0,3	0	0,15

Tab. 21 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

3. Versuch Clotrimazol

M 7 Euterviertel behandelt mit je 100 mg Canestenlösung

1	0	0	0	0,07	0,15	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0
2	5,1	1,6	3,2	2,8	1,05	3,4	2,6
2	3,6	2,4	2,9	8,2	2,1	1,4	2,02
3	4,57	0,9	0,67	2,9	1,2	1,57	1,35
3	3,37	3,3	1,1	5,6	2,1	1,55	1,42
4	0,9	0,9	0,22	4,2	1,42	1,05	2,1
4	2,9	1,2	0,37	3	0,97	0,9	0,6
5	0,75	0,37	0,15	1,5	0	0,9	0,9
5	1,2	0,45	0,37	0,6	0,22	0,6	0,82
6	1,1	0,75	0,07	0,6	0	0	0,6
6	0,9	0,8	0,22	0,22	0,15	0	0,15
7	0,15	0,3	0	0,15	0	0	0
7	0,15	0,07	0	0,07	0	0	0,15

Tab. 22 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

4. Versuch Clotrimazol

M 6 Euterviertel behandelt mit je 200 mg Canestenlösung

1	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	2,62	0,82	3	0,6	2,4	0,67
2	4,5	2,47	3,07	0,75	2,7	0,9
3	7,2	1,8	1,05	1,05	2,77	1,57
3	3,52	1,05	1,5	0,9	1,57	0,45
4	12,07	0,52	0,67	0,37	3,9	0,45
4	12,22	0,82	1,5	0,45	7,8	2,1
5	6,75	0,22	0,82	0	0,82	1,57
5	3,07	0,6	3	0,62	0,9	0,52
6	3,15	1,35	0,9	0,37	0,37	0,6
6	2,77	0,6	0,67	0,37	0,75	0,6
7	1,2	0,67	0,52	0,3	0,45	0,45
7	0,67	0,37	0,37	0,3	0,45	0,37
8	0,3	0	0,22	0,3	0,3	0,15
8	0,22	0,15	0,15	0,15	0,22	0,22
9	0,07	0	0,07	0	0,15	0,07
9	0	0	0,15	0,07	0	0,07

M 6 Euterviertel behandelt mit je 200 mg Canesten-Creme

1	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	3,15	0,75	1,57	12,8	0,9	0,52
2	17,8	7,5	11,1	18,9	3,2	2,9
3	0,9	1,05	4,8	14,9	0,82	0,92
3	0,22	0,45	2,85	5,47	2,32	0,45
4	0,3	0,3	0,75	5,1	1,05	0,45
4	0,45	0,3	2,17	6,45	0,9	0,9
5	0,15	0	0,52	5,4	0,37	0
5	0	0	0,52	5,5	0,45	0,22
6	0	0	0,07	1,7	0,22	0,15
6	0,3	0	0,82	0,75	0,3	0
7	0	0	0,3	0,3	0,07	0
7	0,37	0	0,52	0,37	0,37	0
8	0,25	0	0,15	0,22	0	0
8	0	0	0,15	0,07	0,15	0

Tab. 24 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

1. Versuch ASD-1195

6 Euterviertel behandelt mit je

M 100 mg ASD-1195 in Dibutyladipat

1	0,07	0,07	0,15	0	0,07	0
1	0,15	0	0	0	0	0
2	2,25	0,9	1,92	4,65	1,65	1,42
2	2,55	4,2	5,4	3	0,82	0,82
3	2,62	0,75	6,5	8,62	1,12	0,52
3	2,55	0,6	0,75	0,6	7,52	6,82
4	2,17	1,12	2,92	3,6	2,9	4,05
4	2,92	0,97	2,55	0,6	0,52	1,87
5	0,75	0,07	1,05	0,22	1,2	0,45
5	0,9	0,67	1,05	0,15	0,15	0,15
6	0	0	0,15	0	0	0
6	0,15	0	0,15	0	0,3	0
7	0,07	0	0,22	0	0	0
7	0,07	0	0,07	0,07	0	0

Tab. 25 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

1. Versuch ASD-1195

8 Euterviertel behandelt mit je

M 100 mg ASD-1195 in Aethyloleat

1	0	0	0,15	0	0	0	0	0,07
1	0	0	0,15	0	0	0	0	0
2	0,22	2,17	1,72	3,22	0,6	0,22	0,3	0,52
2	4,75	1,57	2,25	4,65	1,2	0,3	0,45	1,35
3	1,05	0,67	0,37	3,45	0,45	0,45	0,07	0,3
3	0,45	0,82	0,67	2,1	0,37	0,3	0,22	0,22
4	0,22	0,22	0,52	2,8	0,9	0,22	0	0
4	0,15	0,22	0,22	0,52	0,22	0,3	0,07	0
5	0,15	0,37	0,37	0,22	0,3	0,15	0	0,07
5	0	0	0,45	0,22	0,15	0,22	0	0
6	0	0	0,07	0,45	0	0	0	0
6	0	0	0,3	0,3	0,27	0,15	0	0
7	0	0	0	0,15	0	0	0	0
7	0	0	0,07	0,07	0,15	0	0	0

Tab. 26 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

2. Versuch ASD-1195

8 Euterviertel behandelt mit je

M 2 $\times$ 100 mg ASD in Miglyol

1	0	0	0,07	0,15	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0,15	0
2	4,95	3,3	0,3	0,15	12,8	12,92	1,87	2,25
2	10,2	4,87	0,37	0,3	11,7	5,85	10,1	11,4
3	6,25	2,1	3,82	5,32	7,57	5,4	4,87	4,2
3	1,14	2,1	7,42	3,82	7,8	2,4	10,8	8,85
4	0,97	0,97	4,8	2,25	0,97	1,65	1,72	0,9
4	1,12	0,67	0,97	1,8	0,82	2,4	1,2	2,12
5	0,45	0	0,6	0,52	0,37	0,75	0,52	1,05
5	0,07	0	0,22	0,22	1	0,6	0,22	0,45
6	0,3	0,15	0,37	0,15	0,3	0,52	0,15	0,37
6	0,07	0,07	0,22	0,45	0,37	0,67	0,22	0,22
7	0	0	0,15	0,07	0,22	0,3	0	0,15
7	0	0	0,07	0,07	0,15	0,22	0	0,15

Tab. 27 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

2. Versuch ASD-1195

8 Euterviertel behandelt mit je

M 2 $\times$ 100 mg ASD-1195 in Aethyloleat

1	0,07	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0,15	0	0,15	0	0	0
2	2,55	3,52	0,52	0,15	6,8	3,3	1,57	1,27
2	7,95	6,3	0,97	0,3	8,87	6,07	2,55	6,0
3	2,47	1,87	3,07	3,15	4,95	5,77	5,1	3,6
3	4,45	2,25	2,55	4,57	15,37	2,1	6,6	2,47
4	1,12	3,52	2,63	1,35	3	0,82	2,92	0,97
4	1,27	1,65	0,9	0,52	3,6	0,6	1,57	1,8
5	1,57	0	0,22	0,22	1,5	0,3	0,97	0,82
5	0,15	0,07	0,3	0,07	0,9	0,9	0,37	0,37
6	0,15	0,37	0,15	0,22	0,52	0,15	0,3	0,33
6	0	0,22	0,15	0,07	1,2	0,15	0,3	0,15
7	0	0,07	0	0	0,7	0,07	0,22	0
7	0	0,07	0,15	0	0,22	0	0	0,07

Tab. 28 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

3. Versuch ASD-1195

8 Euterviertel behandelt mit je

M 200 mg ASD-1195 in Miglyol

1	0,22	0	0	0	0,15	0	0	0
1	0,07	0	0	0	0	0,07	0	0
2	14,7	8,02	12,1	5,5	10,8	5,55	1,87	1,12
2	6,5	2,4	12	6,9	12,7	2,1	8,55	5,1
3	0,45	0,82	3,6	2,85	10,7	1,12	1,12	0,67
3	1,87	0,45	5,55	1,57	5,32	0,52	4,12	1,57
4	0,37	0,75	1,87	0,9	1,65	0,67	0,82	0,3
4	0,15	0,15	4,57	0,3	1,2	0,52	1,65	0,22
5	0,15	0	2,55	0,6	0,6	0,15	0,3	0
5	0,82	0,07	0,52	0,6	0,9	0,15	0,3	0
6	0,22	0	0,52	0,07	0,45	0	0,15	0
6	0,15	0	0,15	0,15	0,22	0	0,07	0
7	0	0	0	0,07	0,15	0	0	0
7	0,07	0	0,15	0	0,15	0	0	0

Tab. 29 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

3. Versuch ASD-1195

8 Euterviertel behandelt mit je

M 200 mg ASD-1195 in Aethyloleat

1	0	0	0,07	0,15	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0,15	0
2	1,2	4,05	4,35	5,25	0,9	1,65	0,9	0,82
2	5,7	2,7	12,9	5,7	3,3	4,72	5,4	4,12
3	1,12	3,5	1,12	2,47	0,82	1,12	0,45	1,5
3	1,87	2,55	7,12	2,02	1,87	2,62	3,45	3,15
4	1,2	2,92	1,75	1,65	1,5	1,87	0,6	1,05
4	0,37	0,6	1,15	1,42	0,52	1,8	0,75	1,05
5	0,07	0,15	0,75	0,82	0,3	0,3	0,07	0,15
5	0,15	0,9	1,22	0,67	0,45	0,37	0,15	0,3
6	0	0,45	0,3	0,15	0,22	0,32	0	0,07
6	0	0,45	0,3	0,15	0,22	0,32	0	0,07
7	0	0,22	0,15	0	0,07	0,15	0	0
7	0	0,07	0,15	0	0	0,07	0	0

Tab. 30 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

4. Versuch ASD-1195

M 6 Euterviertel behandelt mit je 400 mg ASD-1195 in Miglyol

1	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	2,1	4,72	4,35	2,62	4,5	3,3
2	7,87	13,35	9,45	7,05	8,77	8,55
3	4,05	7,27	4,57	5,02	7,42	6,52
3	5,7	3,6	4,65	5,77	7,57	8,02
4	3,37	3,07	3,75	1,57	3,3	2,25
4	1,8	2,4	4,45	1,57	3,07	2,32
5	0,82	1,5	1,2	0,82	1,35	1,05
5	0,82	2,1	1,42	1,35	2,32	1,65
6	0,67	0,6	0,82	0,75	0,75	0,67
6	0,45	0,75	0,67	0,75	0,87	0,75
7	0,15	0,52	0	0,3	0,45	0,37
7	0,22	0,15	0,22	0,45	0,3	0,22

Tab. 31 Gesamtzellzahl $\times 10^6/\text{ml}$

4. Versuch ASD-1195

6 Euterviertel behandelt mit je

M 400 mg ASD-1195 in Aethyloleat

1	0,07	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0,15	0	0
2	1,8	2,02	4,57	3,52	2,7	4,27
2	4,5	9,52	9,3	9,7	7,12	10,57
3	3,45	6,52	6,82	4,2	4,87	5,4
3	2,47	5,77	6,9	4,2	4,95	4,57
4	1,87	3,07	3,45	3,6	1,8	3,45
4	1,35	2,32	3,15	1,72	1,87	3,07
5	0,67	1,57	1,27	0,97	1,2	1,72
5	1,2	1,52	2,47	2,77	1,57	1,65
6	0,45	0,67	0,67	0,82	0,75	0,75
6	0,6	0,45	0,97	0,82	0,75	0,9
7	0,22	0,22	0,3	0,6	0	0,22
7	0,3	0,3	0,45	0,22	0,3	0

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. K. Walser für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Klärung der verschiedensten Fragen herzlich danken.

Mein Dank gilt ferner all den Beschäftigten der Gynäkologischen Tierklinik München, die mir bei der Durchführung der Versuche hilfreich zur Seite standen.

LEBENS LAUF

Engelbert Muggli	geb. am 2. Juli 1947 in Bad Aibling
Eltern:	Ludwig Muggli und Erna Muggli, geb. Müller
1954 - 1957	Volksschule Bad Aibling
1958 - 1967	Gymnasium Tegernsee
1967	Reifeprüfung
1967 - 1969	Bundeswehr
1969	Beginn des Studiums der Tier- medizin an der Universität München
1970	Vorphysikum
1971	Physikum
1974	Staatsexamen
Nov. 1974	Beginn der Dissertation

